

(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2005-500311

(P2005-500311A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005.1.6)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 213/65

A61K 31/341

A61K 31/426

A61K 31/44

A61K 31/455

F 1

C07D 213/65

A61K 31/341

A61K 31/426

A61K 31/44

A61K 31/455

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 147 頁) 最終頁に続く

テーマコード (参考)

4C033

4C037

4C055

4C063

4C086

(21) 出願番号 特願2003-506907 (P2003-506907)  
 (86) (22) 出願日 平成14年6月24日 (2002.6.24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年12月25日 (2003.12.25)  
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2002/002903  
 (87) 國際公開番号 WO2003/000262  
 (87) 國際公開日 平成15年1月3日 (2003.1.3)  
 (31) 優先権主張番号 0102299-5  
 (32) 優先日 平成13年6月26日 (2001.6.26)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

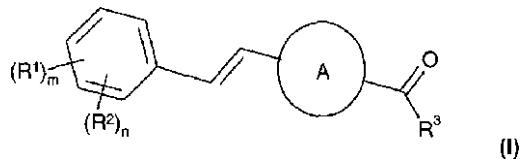
(71) 出願人 300022641  
 アストラゼネカ アクチボラグ  
 スウェーデン国 151 85 セーデル  
 テルイエ (無番地)  
 (74) 代理人 100089705  
 弁理士 社本 一夫  
 (74) 代理人 100076691  
 弁理士 増井 忠式  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100080137  
 弁理士 千葉 昭男  
 (74) 代理人 100096013  
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GLK活性化薬としてのビニルフェニル誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、グルコキナーゼ (GLK) により仲介される疾患または状態、たとえばⅠ型糖尿病の処置に有用な式 (I) の新規化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ (式中のA、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、nおよびmは明細書に記載のとおりである) に関する。本発明はまた、式 (I) の化合物の製造方法、およびグルコキナーゼにより仲介される疾患の処置における医薬としてのそれらの使用に関する。

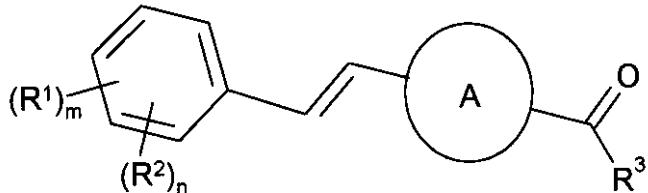


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

G L K により仲介される疾患または病的状態の治療または予防に用いる医薬の製造における、式 (I) の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用：

## 【化 1】



式 (I)

10

[式中：

A は、ヘテロアリールであり；

m は、0、1 または 2 であり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

かつ  $n + m > 0$  であり；

各  $R^1$  は、独立して下記のものから選択され：OH、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ 、 $-OCH_{3-a}F_a$ 、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$  アルキル、 $-N-ジ-(C_{1-4}$  アルキル)、CN、ホルミル、フェニルまたはヘテロサイクリル：これらは $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい；

各  $R^2$  は、基  $Y - X -$  であり；ここで各  $X$  は、独立して下記のものから選択されるリンカーであり：

$-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-O-Z-O-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-OC(O)-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N(R^7)-Z-$ 、 $-N(R^7)SO_2-Z-$ 、 $-SO_2N(R^7)-Z-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-C=C-Z-$ 、 $-N(R^7)CO-Z-$ 、 $-CON(R^7)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^7)S(O)_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$  または直接結合；

各  $Z$  は、独立して直接結合、 $C_{2-6}$  アルケニレンまたは式  $-(CH_2)_p-C(R^7)_2-(CH_2)_q-$  の基であり；

30

各  $Y$  は、独立してアリール- $Z^1-$ 、ヘテロサイクリル- $Z^1-$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル- $Z^1-$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$  または  $-CH(OH)CH_{3-a}F_a$  から選択され；各  $Y$  は、独立して最高 3 個の  $R^4$  基で置換されていてもよく；

各  $R^4$  は、独立してハロ、 $-CH_{3-a}F_a$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-OC_{1-6}$  アルキル、 $-COH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$  アルキル、OH、または  $C_{1-6}$  アルキルもしくは  $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいフェニル、または  $R^5 - X^1$  から選択され；ここで  $X^1$  は独立して前記  $X$  において定めたものであり； $R^5$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロサイクリルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルから選択され； $R^5$  はハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、COOH または  $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく； $R^5$  中のフェニル、ナフチルまたはヘテロサイクリル環はそれぞれ、ハロ、 $CH_{3-a}F_a$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-OC_{1-6}$  アルキル、COOH、 $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルまたは OH で置換されていてもよく；

40

各  $Z^1$  は、独立して直接結合、 $C_{2-6}$  アルケニレンまたは式  $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$  の基であり；

$R^3$  は、OH、 $-O-C_{1-6}$  アルキルまたは  $NHR^6$  から選択され；

$R^6$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_{0-3}OH$  から選択され；

$R^7$  は、独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $-C_{2-4}$  アルキル- $O-C_{1-4}$  アルキルから選択され；

各  $a$  は、独立して 1、2 または 3 であり；

50

p は、0 ~ 2 の整数であり；  
 q は、0 ~ 2 の整数であり；  
 かつ  $p + q < 4$  である】。

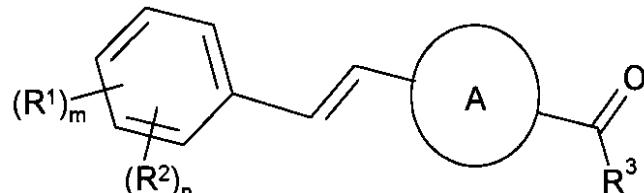
【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを、医薬的に許容できる希釈剤またはキャリヤーと共に含む、GLKにより仲介される疾患または病的状態の治療または予防に使用するための医薬の製造に使用する医薬組成物。

【請求項 3】

式 (Ib) の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ：

【化 2】



式 (I)

[式中：

A は、ヘテロアリールであり；

m は、0、1 または 2 であり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

かつ  $n + m > 0$  であり；

各  $R^1$  は、独立して下記のものから選択され：OH、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ 、 $-OCH_{3-a}F_a$ 、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$  アルキル、 $-N-ジ-(C_{1-4}$  アルキル)、CN、ホルミル、フェニルまたはヘテロサイクリル：これらは $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい；

各  $R^2$  は、基  $Y - X -$  であり；

ここで各 X は、独立して下記のものから選択されるリンカーであり：

$-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-O-Z-O-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-OC(O)-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N(R^7)-Z-$ 、 $-N(R^7)SO_2-Z-$ 、 $-SO_2N(R^7)-Z-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-C-C-Z-$ 、 $-N(R^7)CO-Z-$ 、 $-CON(R^7)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^7)S(O)_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$  または直接結合；

各 Z は、独立して直接結合、 $C_{2-6}$  アルケニレンまたは式  $-(CH_2)_p-C(R^7)_2-(CH_2)_q-$  の基であり；

各 Y は、独立してアリール-Z<sup>1</sup>-、ヘテロサイクリル-Z<sup>1</sup>-、 $C_{3-7}$  シクロアルキル-Z<sup>1</sup>-、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$  または  $-CH(OH)CH_{3-a}F_a$  から選択され；各 Y は、独立して最高 3 個の  $R^4$  基で置換されていてもよく；

各  $R^4$  は、独立してハロ、 $-CH_{3-a}F_a$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-OC_{1-6}$  アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$  アルキル、OH、または  $C_{1-6}$  アルキルもしくは  $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいフェニル、または  $R^5 - X^1$  から選択され；ここで  $X^1$  は独立して前記 X において定めたものであり； $R^5$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロサイクリルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルから選択され； $R^5$  はハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $COOH$  または  $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく；

$R^5$  中のフェニル、ナフチルまたはヘテロサイクリル環は、ハロ、 $CH_{3-a}F_a$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-OC_{1-6}$  アルキル、 $COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルまたは OH で置換されていてもよく；

各  $Z^1$  は、独立して直接結合、 $C_{2-6}$  アルケニレンまたは式  $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$  の基であり；

$R^3$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $NHR^6$  から選択され；

10

20

30

40

50

$R^6$  は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-3}OH$ から選択され；

$R^7$  は、独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{2-4}$ アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキルから選択され；

各  $a$  は、独立して 1、2 または 3 であり；

$p$  は、0 ~ 2 の整数であり；

$q$  は、0 ~ 2 の整数であり；

かつ  $p + q < 4$  であり；

ただし：

(i)  $m$  が 1 または 2 であり、 $n$  が 0 であり、 $R^3$  が  $OH$  または  $-O-C_{1-6}$  アルキルである場合、 $R^1$  は  $OH$ 、 $CN$ 、ハロ、メチル、アミノまたはニトロ以外のものである； 10

(ii)  $m$  が 0 であり、 $n$  が 1 であり、 $X$  が  $-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$  または  $-C(O)-NH-$  であり、 $R^3$  が  $OH$  または  $-O-C_{1-6}$  アルキルである場合、 $Y$  は  $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルキル置換  $C_{1-6}$  アルキルではあり得ない；

(iii)  $m$  が 0 であるかまたは  $m$  が 1 であり、 $R^1$  が  $NO_2$  であり、 $R^3$  が  $OH$  または  $-O-C_{1-6}$  アルキルである場合、 $n$  が 2 であれば  $(R^2)_n$  はジ- $C_{1-6}$  アルキル- $O-$  または  $C_{1-6}$  アルキル- $O-C_{1-6}$  アルケニル- $O-$  ではあり得ず、 $n$  が 3 であれば  $(R^2)_n$  はトリ- $C_{1-6}$  アルキル- $O-$  ではあり得ない；

(iv)  $A$  がピリジルであり、 $m$  が 0 であるかまたは  $m$  が 1 であり、 $R^1$  がハロであり、 $n$  が 1 であり、 $R^2$  がフェニル、フェニル- $CH_2-O-$  またはピリジル- $NH-$  である場合、 $R^3$  は  $OH$  または  $-O-C_{1-6}$  アルキルではあり得ない； 20

(v)  $A$  がピリジルであり、 $R^3$  が  $OH$  であり、 $m$  が 0 であり、 $n$  が 2 であり、一方の  $R^2$  基がフェニル- $CH_2-O-$  である場合、他方の  $R^2$  基は  $CH_3-S-$  または  $CH_3-SO_2-$  以外のものでなければならない]。

#### 【請求項 4】

$m$  が 0 または 1 であり、かつ  $n$  が 1 または 2 である、請求項 3 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

$n + m$  が 2 であり、かつ  $R^1$  および / または  $R^2$  基が 2 - および 5 - 位において置換された、請求項 4 に記載の化合物。

#### 【請求項 6】

各  $R^1$  が独立して  $OH$ 、 $CH_{3-a}F_a$ 、 $OCH_{3-a}F_a$ 、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $NO_2$  から、または  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいヘテロサイクリルから選択される、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。 30

#### 【請求項 7】

各  $R^2$  が基  $Y-X-$  であり、

各  $X$  は独立して  $-O-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N(R^6)SO_2-Z-$ 、 $-SO_2NH-Z-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-C=C-Z-$ 、 $-N(R^6)CO-Z-$ 、 $-CON(R^6)-Z-$  または直接結合から選択され、

各  $Y$  は独立してアリール- $Z^1-$ 、ヘテロサイクリル- $Z^1-$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル- $Z^1-$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{2-6}$  アルケニルまたは  $-CH(OH)CH_{3-a}F_a$  から選択され、 40

各  $Y$  は独立して  $R^4$  で置換されていてもよい、

請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

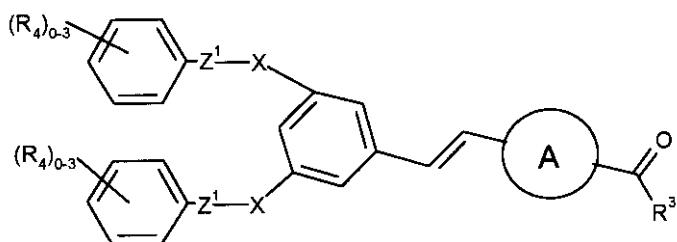
#### 【請求項 8】

$R^4$  が独立してハロ、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OCH_{3-a}F_a$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $-C(O)フェニル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-フェニル$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$  アルキルから、または  $C_{1-6}$  アルキルもしくは  $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいフェニルから選択される、請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

式 (I I) の化合物：

## 【化3】



式 (II)

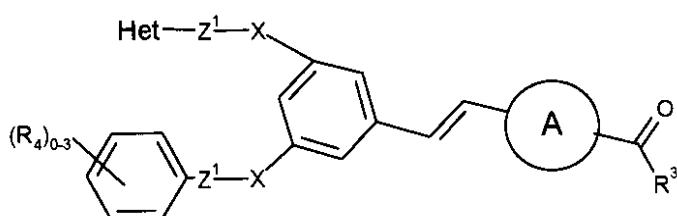
10

[式中、A、X、Z<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項3に定めたものである]  
またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項10】

式 (IIa) の化合物：

## 【化4】



式 (IIa)

20

## [式中：

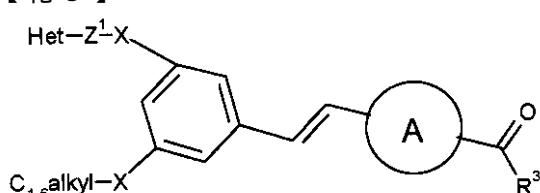
Hetは、R<sup>4</sup>から選択される1～3個の基で置換されていてもよい単環式ヘテロサイクリルであり、  
A、X、Z<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項3に定めたものである]  
またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項11】

式 (IIf) の化合物：

30

## 【化5】



式 (IIf)

40

## [式中：

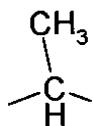
Hetは、単環式ヘテロサイクリルであり、  
HetおよびC<sub>1-6</sub>アルキル基は、独立してR<sup>4</sup>から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、  
C<sub>1-6</sub>アルキル基は二重結合を含んでもよく、  
A、X、Z、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項3に定めたものである]  
またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項12】

Xが、独立して-O-Z-、SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z-または-N(R<sup>6</sup>)-Z-から選択され；  
Zが、直接結合または-CH<sub>2</sub>-であり；  
Z<sup>1</sup>が、直接結合、-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-または

50

## 【化6】



から選択され；

$R^3$  が、前記に式(I)の化合物において定めたものである；

請求項9～11のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項13】

Aがピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニルまたはチアゾリルから選択される、請求項3～12のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項13】

請求項3～13のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを、医薬的に許容できる希釈剤またはキャリヤーと共に含む、医薬組成物。

## 【請求項14】

医薬としての、請求項1に記載の式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用であって、ただし

(i) Aがピリジルまたはチアゾリルであり、mが1または2であり、nが0であり、 $R^3$ がOHまたは- $O-C_{1-6}$ アルキルである場合、 $R^1$ はハロ、アミノまたはニトロ以外のものである；

(i i) Aがピリジルであり、mが0であり、nが1であり、Xが- $N(CH_3)$ -または- $N(CH_3)-CH_2-$ であり、 $R^3$ がOHである場合、Yはメチルではあり得ない；

(i i i) Aがチアゾリルであり、mが0であり、 $R^3$ がOHである場合、nが2であれば( $R^2$ )<sub>n</sub>はジ- $C_{1-6}$ アルキル-0-または $C_{1-6}$ アルキル-0- $C_{1-6}$ アルケニル-0-ではあり得ず、nが3であれば( $R^2$ )<sub>n</sub>はトリ- $C_{1-6}$ アルキル-0-ではあり得ない；

(i v) Aがピリジルであり、mが0であるかまたはmが1であり、 $R^1$ がハロであり、nが1であり、 $R^2$ がフェニル- $CH_2$ -0-である場合、 $R^3$ はOHではあり得ない；

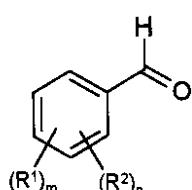
(v) Aがピリジルであり、 $R^3$ がOHであり、mが0であり、nが2であり、一方の $R^2$ 基がフェニル- $CH_2$ -0-である場合、他方の $R^2$ 基は $CH_3-S-$ または $CH_3-SO_2-$ 以外のものでなければならない。

## 【請求項15】

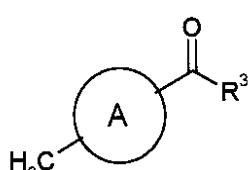
下記を含む、式(I)の化合物の製造方法：

(a) 式(IIIAa)の化合物と式(IIIBb)の化合物を反応させる：

## 【化7】



式 (IIIAa)



式 (IIIBb);

(b)  $R^3$ が水素である式(I)の化合物については、式(IIICc)の化合物を脱保護する：

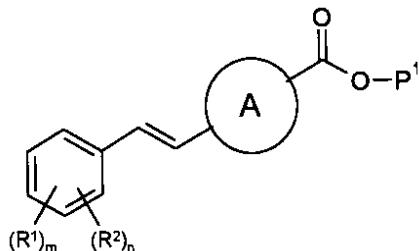
10

20

30

40

## 【化 8】



式 (IIIc)

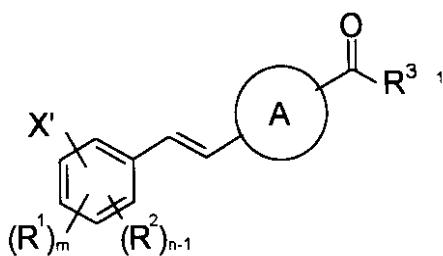
10

(式中、P¹は保護基である) ;

(c) 式 (III d) の化合物と式 (III e) の化合物を反応させる :

## 【化 9】

Y-X"



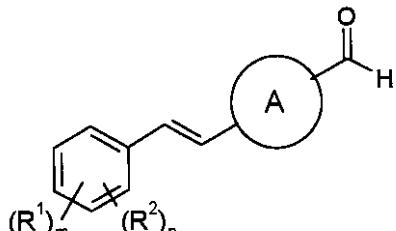
式 (IIIe)

20

式 (IIId)

(式中、X'およびX"は、互いに反応した際に基Xを形成する基を含む) ;  
 (d) XまたはX'が-SO-Z-または-SO₂-Z-である式 (I) の化合物については、XまたはX'がそれぞれ-S-Z-である対応する式 (I) の化合物を酸化する;  
 (e) R³がNHR⁶である式 (I) の化合物については、式 (III f) の化合物と式 (III g) の化合物を反応させる:

## 【化 10】



式 (IIIf)

H₂N-R⁶

30

式 (IIIg);

次いで、必要であれば

i) 式 (I) の化合物を他の式 (I) の化合物に変換する;  
 ii) 保護基を除去する;  
 iii) その塩、プロドラッグまたは溶媒和物を形成する。

40

## 【請求項 1 6】

糖尿病と肥満症の共治療または共予防のための医薬の製造における、GLK活性化薬の使用。

## 【請求項 1 7】

GLK活性化薬が請求項1に記載の式 (I) の化合物から選択される、請求項16に記載のGLK活性化薬の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、グルコキナーゼ (GLK) を活性化してインスリン分泌に対するグルコース闘

50

値を低下させる化合物に関する。さらにこれらの化合物は、肝グルコース取込みを高めることにより血糖値を低下させると推定される。そのような化合物は、I I型糖尿病および肥満症の処置に有用であろう。本発明はまた、本発明化合物を含む医薬組成物、および前記状態における本発明化合物の使用に関する。

#### 【 0 0 0 2 】

臍 細胞および肝実質細胞において、主要な細胞膜グルコース輸送体は G L U T 2 である。生理学的グルコース濃度では、G L U T 2 が膜を越えてグルコースを輸送する速度はこれらの細胞における全グルコース取込み速度に対する律速ではない。グルコース取込み速度は、グルコキナーゼ ( G L K ) が触媒するグルコースからグルコース - 6 - リン酸 ( G - 6 - P ) へのリン酸化速度により制限される [ 1 ] 。 G L K はグルコースに対する高い ( 6 ~ 10 mM ) K m をもち、生理学的濃度の G - 6 - P によっては阻害されない [ 1 ] 。 G L K の発現はわずかな組織および細胞タイプ、最も顕著には臍 細胞および肝細胞に限定される [ 1 ] 。これらの細胞においては、G L K 活性がグルコース利用に対する律速であり、したがってグルコース誘導によるインスリン分泌および肝グリコーゲン合成の程度を調節する。これらのプロセスは、全身のグルコース恒常性の維持に重要であり、糖尿病においては両者が機能不全である [ 2 ] 。

#### 【 0 0 0 3 】

糖尿病のサブタイプのひとつである若年性 I I型成人発症型糖尿病 ( M O D Y - 2 ) においては、糖尿病は G L K 機能喪失変異により起きる [ 3 , 4 ] 。 M O D Y - 2 患者における高血糖は、臍臍と肝臍の両方におけるグルコース利用欠損により起きる [ 5 ] 。 M O D Y - 2 患者の臍臍におけるグルコース利用欠損は、グルコース刺激によるインスリン分泌に対する閾値を上昇させる。逆に G L K の速度活性化変異はこの閾値を低下させ、その結果、家族性高インスリン症が起きる [ 6 , 7 ] 。 I I型糖尿病においては、M O D Y - 2 糖尿病にみられる G L K 活性低下のほかに、肝グルコキナーゼ活性も低下する [ 8 ] 。重要な点は、G L K の全般的または肝選択的過剰発現がこの疾患の食事モデルおよび遺伝的モデルの両方において糖尿病表現型の発症を阻害し、または回復させることである [ 9 - 12 ] 。さらに、I I型糖尿病をフルクトースにより短期処置すると、肝グルコース利用の刺激によりグルコース耐性が改善される [ 13 ] 。この効果は、下記の機序でフルクトース誘導により肝細胞の細胞質ゾル G L K 活性が増大することによって仲介されると考えられる [ 13 ] 。

#### 【 0 0 0 4 】

肝 G L K 活性は G L K 調節タンパク質 ( G L K R P ) との結合により阻害される。 G L K / G L K R P 複合体は、G L K R P へのフルクトース - 6 - リン酸 ( F 6 P ) の結合により安定化され、この糖リン酸エステルがフルクトース - 1 - リン酸 ( F 1 P ) で置換されることにより脱安定化される。 F 1 P は、食物フルクトースのフルクトキナーゼ仲介リン酸化により生成する。したがって、G L K / G L K R P 複合体の統合性および肝 G L K 活性は栄養依存性で調節される。 F 6 P は吸收後状態で増加し、これに対し F 1 P は食後状態で優位だからである。肝細胞と異なり、臍 細胞は G L K R P の不存在下で G L K を発現する。したがって、臍 細胞の G L K 活性はもっぱらその基質グルコースの利用能により調節される。低分子は、直接に、または G L K / G L K R P 複合体の脱安定化により、G L K を活性化する可能性がある。前者のクラスの化合物は肝臍および臍臍の両方においてグルコース利用を刺激すると推定され、これに対し後者は肝臍においてのみ作用すると推定される。しかし、いずれのプロフィールをもつ化合物も I I型糖尿病の処置において療法有用性をもつと推定される。この疾患は、両組織におけるグルコース利用の欠損を特色とするからである。

#### 【 0 0 0 5 】

W O 0 0 5 8 2 9 3 および W O 0 1 / 4 4 2 1 6 ( Roche ) に、一連のベンジルカルバモイル化合物がグルコキナーゼ活性化薬として記載されている。これらの化合物が G L K を活性化する機序は、G L K 活性を N A D H 産生と連携させ、これを光学的に測定するアッセイ法において、これらの化合物の直接作用を測定することにより評価される - 例 A に記

10

20

30

40

50

載されるインピトロアッセイ法の詳細を参照。

【0006】

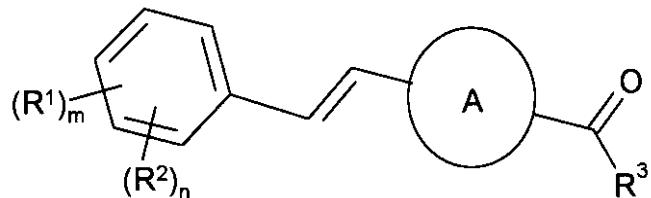
WO 96 22282 / 93 / 94 / 95 および WO 97 49707 / 8 には、本発明に開示するものと関連する昇圧薬として有効な化合物の製造に用いられる多数の中間体が開示されている。関連化合物は、WO 96 41795 および JP 81 43565 (バソプレッシン拮抗)、JP 83 01760 (皮膚損傷の予防)、ならびに EP 61 9116 (骨障害)にも開示されている。

【0007】

本発明者らは、本発明の1態様として、GLKにより仲介される疾患または病的状態の治療または予防に用いる医薬の製造における、式(I)の化合物、またはその塩、プロドッグもしくは溶媒和物の使用を提供する：

【0008】

【化1】



式 (I)

10

20

【0009】

[式中：

Aは、ヘテロアリールであり；

mは、0、1または2であり；

nは、0、1、2、3または4であり；

かつn+m>0であり；

各R<sup>1</sup>は、独立して下記のものから選択され：OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH、-CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、-OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、-NH-C<sub>1-4</sub>アルキル、-N-ジ-(C<sub>1-4</sub>アルキル)、CN、ホルミル、フェニルまたはヘテロサイクリル：これらはC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよい；

各R<sup>2</sup>は、基Y-X-であり；

ここで各Xは、独立して下記のものから選択されるリンカーであり：

-Z-、-O-Z-、-O-Z-O-Z-、-C(0)O-Z-、-OC(0)-Z-、-S-Z-、-SO-Z-、-SO<sub>2</sub>-Z-、-N(R<sup>7</sup>)-Z-、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>-Z-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-Z-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-、-CH=CH-Z-、-C-C-Z-、-N(R<sup>7</sup>)CO-Z-、-CON(R<sup>7</sup>)-Z-、-C(0)N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>-Z-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(0)-Z-、-C(0)-Z-または直接結合；

各Zは、独立して直接結合、C<sub>2-6</sub>アルケニレンまたは式-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-の基であり；

各Yは、独立してアリール-Z<sup>1</sup>-、ヘテロサイクリル-Z<sup>1</sup>-、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-Z<sup>1</sup>-、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>または-CH(OH)CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>から選択され；各Yは、独立して最高3個のR<sup>4</sup>基で置換されていてもよく；

各R<sup>4</sup>は、独立してハロ、-CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-COOH、-C(0)OC<sub>1-6</sub>アルキル、OH、またはC<sub>1-6</sub>アルキルもしくは-C(0)OC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいフェニル、またはR<sup>5</sup>-X<sup>1</sup>から選択され；ここでX<sup>1</sup>は独立して前記Xにおいて定めたものであり；R<sup>5</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、-CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、フェニル、ナフチル、ヘテロサイクリルまたはC<sub>3-7</sub>シクロアルキルから選択され；R<sup>5</sup>はハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、-CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、COOHまたは-C(0)OC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよく；

R<sup>5</sup>中のフェニル、ナフチルまたはヘテロサイクリル環はそれぞれ、ハロ、CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、COOH、-C(0)OC<sub>1-6</sub>アルキルまたはOHで置換

30

40

50

されていてもよく；

各  $Z^1$  は、独立して直接結合、 $C_{2-6}$  アルケニレンまたは式 - $(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$  の基であり；

$R^3$  は、 $OH$ 、 $-O-C_{1-6}$  アルキルまたは  $NHR^6$  から選択され；

$R^6$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_{0-3}OH$  から選択され；

$R^7$  は、独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $-C_{2-4}$  アルキル- $O-C_{1-4}$  アルキルから選択され；

各  $a$  は、独立して 1、2 または 3 であり；

$p$  は、0 ~ 2 の整数であり；

$q$  は、0 ~ 2 の整数であり；

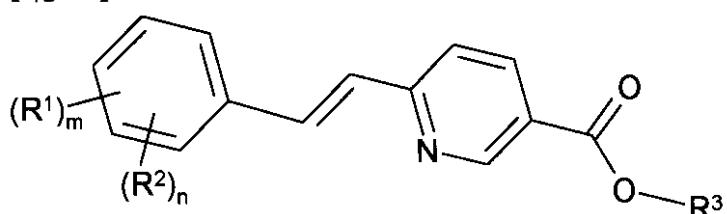
かつ  $p + q < 4$  である]。

【0 0 1 0】

本発明の他の態様によれば、GLKにより仲介される疾患または病的状態の治療または予防に用いる医薬の製造における、式(Ia)の化合物、またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の使用が提供される：

【0 0 1 1】

【化 2】



式 (Ia)

【0 0 1 2】

[式中：

$m$  は、0、1 または 2 であり；

$n$  は、0、1、2、3 または 4 であり；

かつ  $n + m > 0$  であり；

各  $R^1$  は、独立して下記のものから選択され： $OH$ 、 $(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $CH_{3-a}F_a$ 、 $(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ 、 $OCH_{3-a}F_a$ 、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CN$ 、フェニルまたはヘテロサイクリル：これらは $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい；

各  $R^2$  は、基  $Y-X-$  であり；

ここで各  $X$  は、独立して下記のものから選択されるリンカーであり：

$-O(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-(CH_2)_{0-3}O-$ 、 $-C(O)O(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-S(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-SO(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-SO_2(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-NHSO_2$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-C-C(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-CONH-$ ；

各  $Y$  は、独立してフェニル  $(CH_2)_{0-2}$ 、ナフチル  $(CH_2)_{0-2}$ 、ヘテロサイクリル  $(CH_2)_{0-2}$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $(CH_2)_{0-2}$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $OCH_{3-a}F_a$ 、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルまたは  $CH(OH)CH_{3-a}F_a$  から選択され；各  $Y$  は、独立して 1 個以上の  $R^4$  基で置換されていてもよい；

各  $R^4$  は、独立してハロ、 $CH_{3-a}F_a$ 、 $OCH_{3-a}F_a$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $OCH_{3-a}F_a$ 、 $COOH$ 、 $(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $O(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル  $C(O)OC_{1-6}$  アルキル、 $CO$ -フェニル、 $CONH_2$ 、 $CONH$ -フェニル、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2C_{1-6}$  アルキル、 $OH$ 、または 1 個以上の  $R^5$  基で置換されていてもよいフェニルから選択され、ここで  $R^5$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C(O)OC_{1-6}$  アルキルから選択され；

各  $a$  は、独立して 1、2 または 3 であり；

$R^3$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $NHR^6$  から選択され；

10

20

30

40

50

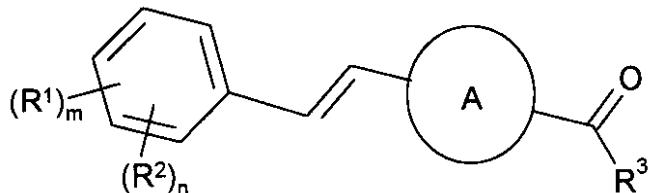
$R^6$  は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-3}OH$ から選択される]。

## 【0013】

本発明の他の態様によれば、式(Ib)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される:

## 【0014】

## 【化3】



式 (Ib)

10

20

30

30

40

50

## 【0015】

## [式中:

$A$  は、ヘテロアリールであり;

$m$  は、0、1または2であり;

$n$  は、0、1、2、3または4であり;

かつ  $n + m > 0$  であり;

各  $R^1$  は、独立して下記のものから選択され:  $OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ 、 $-OCH_{3-a}F_a$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N-ジ-(C_{1-4}$ アルキル)、 $CN$ 、ホルミル、フェニルまたはヘテロサイクリル: これらは $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい;

各  $R^2$  は、基  $Y-X-$  であり;

ここで各  $X$  は、独立して下記のものから選択されるリンカーであり:

$-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-O-Z-O-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-OC(O)-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N(R^7)-Z-$ 、 $-N(R^7)SO_2-Z-$ 、 $-SO_2N(R^7)-Z-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-C-C-Z-$ 、 $-N(R^7)CO-Z-$ 、 $-CON(R^7)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^7)S(O)_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$ または直接結合;

各  $Z$  は、独立して直接結合、 $C_{2-6}$ アルケニレンまたは式 $-(CH_2)_p-C(R^7)_2-(CH_2)_q-$ の基であり;

各  $Y$  は、独立してアリール- $Z^1-$ 、ヘテロサイクリル- $Z^1-$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $Z^1-$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ または $-CH(OH)CH_{3-a}F_a$ から選択され; 各  $Y$  は、独立して最高3個の  $R^4$  基で置換されていてもよく;

各  $R^4$  は、独立してハロ、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $OH$ 、または $C_{1-6}$ アルキルもしくは $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいフェニル、または  $R^5-X^1$  から選択され; ここで  $X^1$  は独立して前記  $X$  において定めたものであり;  $R^5$  は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロサイクリルまたは $C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され;  $R^5$  はハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $COOH$ または $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよく;

$R^5$  中のフェニル、ナフチルまたはヘテロサイクリル環は、ハロ、 $CH_{3-a}F_a$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルまたは $OH$ で置換されていてもよく;

各  $Z^1$  は、独立して直接結合、 $C_{2-6}$ アルケニレンまたは式 $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$ の基であり;

$R^3$  は、 $OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルまたは $NHR^6$ から選択され;

$R^6$  は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-3}OH$ から選択され;

$R^7$  は、独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{2-4}$ アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキルから選択され；

各  $a$  は、独立して 1、2 または 3 であり；

$p$  は、0 ~ 2 の整数であり；

$q$  は、0 ~ 2 の整数であり；

かつ  $p + q < 4$  であり；

ただし：

(i)  $m$  が 1 または 2 であり、 $n$  が 0 であり、 $R^3$  が  $OH$  または $-O-C_{1-6}$ アルキルである場合、 $R^1$  は  $OH$ 、 $CN$ 、ハロ、メチル、アミノまたはニトロ以外のものである；

(ii)  $m$  が 0 であり、 $n$  が 1 であり、 $X$  が $-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ または $-C(O)-NH-$ であり、 $R^3$  が  $OH$  または $-O-C_{1-6}$ アルキルである場合、 $Y$  は  $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルキル置換 $C_{1-6}$ アルキルではあり得ない；

(iii)  $m$  が 0 であるかまたは  $m$  が 1 であり、 $R^1$  が  $NO_2$  であり、 $R^3$  が  $OH$  または $-O-C_{1-6}$ アルキルである場合、 $n$  が 2 であれば  $(R^2)_n$  はジ- $C_{1-6}$ アルキル- $O-$ または $C_{1-6}$ アルキル- $O-$  $C_{1-6}$ アルケニル- $O-$ ではあり得ず、 $n$  が 3 であれば  $(R^2)_n$  はトリ- $C_{1-6}$ アルキル- $O-$ ではあり得ない；

(iv)  $A$  が ピリジル であり、 $m$  が 0 であるかまたは  $m$  が 1 であり、 $R^1$  が ハロ であり、 $n$  が 1 であり、 $R^2$  が フェニル、フェニル- $CH_2-O-$ または ピリジル- $NH-$ である場合、 $R^3$  は  $OH$  または $-O-C_{1-6}$ アルキルではあり得ない；

(v)  $A$  が ピリジル であり、 $R^3$  が  $OH$  であり、 $m$  が 0 であり、 $n$  が 2 であり、一方の  $R^2$  基が フェニル- $CH_2-O-$ である場合、他方の  $R^2$  基は  $CH_3-S-$ または  $CH_3-SO_2-$ 以外のものでなければならぬ]。

### 【0016】

本発明の他の態様によれば、下記の式 (Ib) の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される：

$A$  は、ピリジル ；

ただし：

(i)  $m$  が 1 または 2 であり、 $n$  が 0 である場合、 $R^1$  は ハロ、メチル、アミノまたはニトロ以外のものである；

(ii)  $m$  が 0 であり、 $n$  が 1 であり、 $X$  が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(CH_3)-$ または $-N(CH_3)-CH_2-$ であり、 $R^3$  が  $OH$  または $-O-C_{1-6}$ アルキルである場合、 $Y$  は メチル ではあり得ない；

(iii)  $R^3$  が  $OH$  であり、 $m$  が 0 であり、 $n$  が 2 であり、一方の  $R^2$  基が フェニル- $CH_2-O-$ である場合、他方の  $R^2$  基は  $CH_3-S-$ または  $CH_3-SO_2-$ 以外のものでなければならぬ；

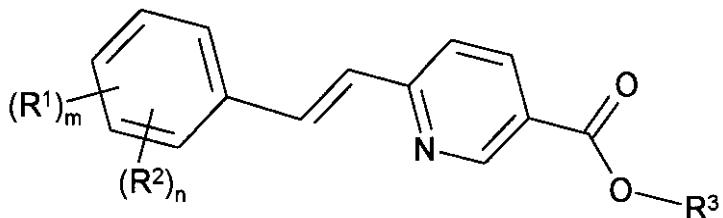
(iv)  $m$  が 0 であるかまたは  $m$  が 1 であり、 $R^1$  が ハロ であり、 $n$  が 1 であり、 $R^2$  が フェニル、フェニル- $CH_2-O-$ または ピリジル- $NH-$ である場合、 $R^3$  は  $OH$  または $-O-C_{1-6}$ アルキルではあり得ない。

### 【0017】

本発明の他の態様によれば、式 (Ic) の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される：

### 【0018】

### 【化4】



式 (Ic)

## 【0019】

[式中：

mは、0、1または2であり；

nは、0、1、2、3または4であり；

かつn+m>0であり；

各R<sup>1</sup>は、独立して下記のものから選択され：OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH、CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CN、フェニルまたはヘテロサイクリル：これらはC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよい；

各R<sup>2</sup>は、基Y-X-であり；

ここで各Xは、独立して下記のものから選択されるリンカーであり：

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O-、-C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-、-SO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-、-NHSO<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-、-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-、-C-C(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-、-NHC0-、-CONH-；

各Yは、独立してフェニル(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>、ナフチル(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>、ヘテロサイクリル(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、OC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニルまたはCH(OH)CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>から選択され；各Yは、独立して1個以上のR<sup>4</sup>基で置換されていてもよく；

各R<sup>4</sup>は、独立してハロ、CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、OC<sub>1-6</sub>アルキル、COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>COOH、O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>COOH、C(O)OC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルC(O)OC<sub>1-6</sub>アルキル、C0-フェニル、CONH<sub>2</sub>、CONH-フェニル、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、OH、または1個以上のR<sup>5</sup>基で置換されていてもよいフェニルから選択され、ここでR<sup>5</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC(O)OC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

各aは、独立して1、2または3であり；

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはNHR<sup>6</sup>から選択され；

R<sup>6</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、OC<sub>1-6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>OHから選択される；

ただし：

(i) R<sup>3</sup>がHであり、mが0であり、nが2であり、一方のR<sup>2</sup>基がフェニル-CH<sub>2</sub>-O-である場合、他方のR<sup>2</sup>基はCH<sub>3</sub>-S-またはCH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-以外のものでなければならない；

(ii) R<sup>3</sup>がHであり、mが1であり、nが1であり、R<sup>2</sup>がフェニル-CH<sub>2</sub>-O-である場合、R<sup>1</sup>はハロ以外のものでなければならない]。

## 【0020】

本発明化合物は塩類を形成でき、これらは本発明の範囲に含まれる。医薬的に許容できる塩類が好ましいが、他の塩類も、たとえば化合物の単離または精製に有用である。

”アリール”という用語は、フェニル、ナフチル、または8~12個の炭素原子、好ましくは8~10個の炭素原子を含む部分飽和二環式炭素環式環を表わす。部分飽和二環式炭素環式環の例には1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル、1,2,4a,5,8,8a-ヘキサヒドロナフチルまたは1,3a-ジヒドロペンタレンが含まれる。

## 【0021】

”ハロ”という用語には、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード；好ましくはクロロ、ブロモおよびフルオロ；最も好ましくはフルオロが含まれる。

”-CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>”という表現(aは1~3の整数)は、1個、2個または3個すべての水素がフッ素原子で交換されたメチル基を表わす。その例には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルおよびフルオロメチレンが含まれる。同様な命名法を基-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>についても採用する。その例には、2,2-ジフルオロエチルおよび3,3,3-トリフルオロプロピルが含まれる。

## 【0022】

本明細書において、”アルキル”という用語には、直鎖および分枝鎖アルキル基が両方とも含まれる。たとえば”C<sub>1-4</sub>アルキル”には、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルが含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0023】

”ヘテロアリール”という用語は、5～6個の炭素原子を含み、そのうち少なくとも1個の原子が窒素、硫黄または酸素から選択される、単環式芳香族複素環式環を表わす。これらは別途明記しない限り炭素結合または窒素結合でき、-CH<sub>2</sub>-基は-C(0)-により交換されてもよく、複素環式環中の硫黄原子は酸化されてS(0)またはS(0)<sub>2</sub>基になっていてよい。”ヘテロアリール”の例には下記のものが含まれる：チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-オキソピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチエニル、2,4-ジオキソイミダゾリジニル、2-オキソ-1,3,4-(4-トリアゾリニル)、2-オキソ-オキサゾリジニル、5,6-ジヒドロウラシリル、1,2,4-オキサジアゾリル、4-オキソチアゾリジニル、モルホリニル、フラニル、2-オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チエニル、イソオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、ピラジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1,3-ジオキソラニル、ホモピペラジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、ピラニル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、4-オキソ-ピリジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチエニル。好ましくは、”ヘテロアリール”はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニルまたはチアゾリルから選択される。

## 【0024】

”ヘテロサイクリル”という用語は、3～12個の炭素原子を含み、そのうち少なくとも1個の原子が窒素、硫黄または酸素から選択される、飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式環である。これらは別途明記しない限り炭素結合または窒素結合でき、-CH<sub>2</sub>-基は-C(0)-により交換されてもよく、複素環式環中の硫黄原子は酸化されてS(0)またはS(0)<sub>2</sub>基になっていてよい。好ましくは、”ヘテロサイクリル”は、5または6個の炭素原子を含み、そのうち1～3個の原子が窒素、硫黄または酸素である、飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式環（好ましくは単環式）である；これらは別途明記しない限り炭素結合または窒素結合でき、-CH<sub>2</sub>-基は-C(0)-により交換されてもよく、複素環式環中の硫黄原子は酸化されてS(0)またはS(0)<sub>2</sub>基になっていてよい。”ヘテロサイクリル”という用語の適切な基の例は下記のものである：チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2,5-ジオキソピロリジニル、2-ベンゾオキサゾリノニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチエニル、2,4-ジオキソイミダゾリジニル、2-オキソ-1,3,4-(4-トリアゾリニル)、2-オキサゾリジノニル、5,6-ジヒドロウラシリル、1,3-ベンゾジオキソリル、1,2,4-オキサジアゾリル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、4-チアゾリドニル、モルホリノ、フラニル、2-オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリル、ピペラジニル、チオモルホリノ、1,1-ジオキソチオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、1,3-ジオキソラニル、ホモピペラジニル、チエニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、ピラニル、インドリル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、4-ピリドニル、キノリル、テトラヒドロチエニル1,1-ジオキシド、2-オキソ-ピロリジニルおよび1-イソキノロニル。5/6および6/6二環式環系について好ましい”ヘテロサイクリル”の例には下記のものが含まれる：ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピリトイミダゾリル、ピリミトイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、シンノリニル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、クロマニルおよびナフチリジニル。好ましくは”ヘテロサイクリル”は5または6員単環式複素環式環、たとえば下記のものを表わす：オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、2,5-ジオキソピロリジニル、モルホリノ、フラニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、ホモピペラジニル、チエニル、イミダゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾ

10

20

30

40

50

リル、インドリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジアゾリルおよびピリジル。

【0025】

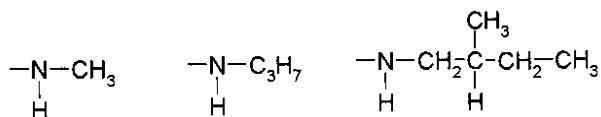
“シクロアルキル”という用語は、3～12個の炭素原子、好ましくは3～7個の炭素原子を含む飽和炭素環式環を表わす。 $C_{3-7}$ シクロアルキルの例にはシクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチルまたはシクロプロピルが含まれる。シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルが好ましい。

【0026】

$C_{1-6}$ アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1-メチル-プロピル、sec-ブチル、t-ブチルおよび2-エチル-ブチルが含まれる； $C_{2-6}$ アルケニルの例には、エテニル、2-プロペニル、2-ブテニルまたは2-メチル-2-ブテニルが含まれる； $C_{2-6}$ アルキニルの例には、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニルまたは2-メチル-2-ブチニルが含まれる；- $OC_{1-6}$ アルキルの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびt-ブトキシが含まれる；- $C(O)OC_{1-6}$ アルキルの例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびt-ブトキシカルボニルが含まれる；- $NH-C_{1-4}$ アルキルの例には下記のものが含まれる：

【0027】

【化5】



10

20

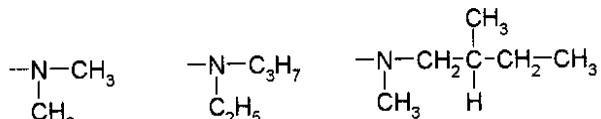
30

【0028】

-N-ジ-( $C_{1-4}$ アルキル)の例には下記のものが含まれる：

【0029】

【化6】



【0030】

誤解を避けるために、リンカー基‘X’の定義においてこの基の右手側はフェニル環に結合し、左手側は‘Y’に結合している。

本発明は、前記に定める本発明化合物のEおよびZ異性体を含むが、好ましい化合物はE異性体である。ある種の本発明化合物が1個以上の不斉炭素原子のため光学活性またはラセミ形で存在しうる場合、本発明の定義にはGLKを直接刺激するかまたはGLK/GLKRP相互作用を阻害する特性をもつそのような光学活性またはラセミ形がいずれも含まれると理解すべきである。光学活性形の合成は、当技術分野で周知の有機化学的標準法、たとえば光学活性出発物質からの合成またはラセミ形の分割により実施できる。

【0031】

前記式(I)～(Ic)または後記式(II)～(IIf)の好ましい化合物は、下記の1以上が当てはまるものである：

(1) mが0または1である；

nが1または2であり；好ましくはnが2である；

最も好ましくはmが0であり、かつnが2である；

(2) R<sup>1</sup>および/またはR<sup>2</sup>基が2-位および/または3-位および/または5-位に結合している；n+mが2である場合、これらの基は好ましくは2-位と5-位または3-位と5-位、最も好ましくは2-位と5-位にある；

(3) 各R<sup>1</sup>が独立してOH、CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>(好ましくはCF<sub>3</sub>)、OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>(好ましくはOCF<sub>3</sub>)、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル(好ましくはメチル)、NO<sub>2</sub>から、またはC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていて

40

50

もよいヘテロサイクリルから選択される；好ましくは  $R^1$  が  $CH_{3-a}F_a$  (好ましくは  $CF_3$ )、  $OC$   $H_{3-a}F_a$  (好ましくは  $OCF_3$ ) またはハロから選択される；

(4) 各  $R^2$  が基  $Y - X -$  であり：

各  $X$  は、独立して下記のものから選択される：

-O-Z-、-C(0)O-Z-、-S-Z-、-SO-Z-、-SO<sub>2</sub>-Z-、-N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>Z-、-SO<sub>2</sub>NH-Z-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-、-C=CH-Z-、-C-C-Z-、-N( $R^6$ )CO-Z-、-CON( $R^6$ )-Z-または直接結合；

好ましくは  $X$  は、独立して下記のものから選択される：

-O-Z-、-S-Z-、-SO-Z-、-SO<sub>2</sub>-Z-、-N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>Z-、-SO<sub>2</sub>NH-Z-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-または直接結合；

最も好ましくは  $X$  は、独立して下記のものから選択される：

-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-または直接結合；

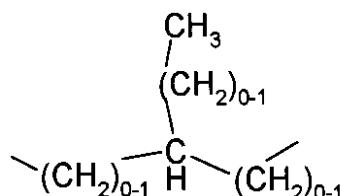
各  $Z$  は、独立して下記のものから選択される：

直接結合もしくは  $(CH_2)_{1-2}$ 、または式  $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$  の基 (式中、一方の  $R^6$  基は水素であり、他方の  $R^6$  基は  $C_{1-4}$  アルキルである)；

好ましくは直接結合、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-、または

【0032】

【化7】



10

20

30

40

50

【0033】

より好ましくは直接結合または-CH<sub>2</sub>-；

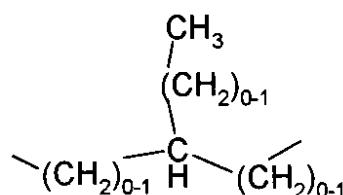
各  $Z^1$  は、独立して下記のものから選択される：

直接結合、 $C_{2-6}$  アルケニレン、または式  $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$  の基 (式中、一方の  $R^6$  基は水素であり、他方の  $R^6$  基は  $C_{1-4}$  アルキルである)；

好ましくは直接結合、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-、 $C_{2-4}$  アルケニレンまたは

【0034】

【化8】

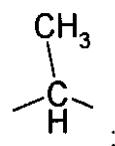


【0035】

より好ましくは直接結合、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-、2-プロペニレンまたは

【0036】

【化9】



【0037】

最も好ましくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-、2-プロペニレンまたは直接結合；

各  $Y$  は、独立して下記のものから選択される：

アリール-Z<sup>1</sup>-、ヘテロサイクリル-Z<sup>1</sup>-、 $C_{3-7}$  シクロアルキル-Z<sup>1</sup>-、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ア

ルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルまたは $-CH(OH)CH_{3-a}F_a$ ；

好ましくは、各Yは独立して下記のものから選択される：

フェニル- $Z^1$ -、ヘテロサイクリル- $Z^1$ -、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $Z^1$ -、 $C_{1-6}$ アルキル（好ましくは分枝鎖 $C_{2-6}$ アルキル、たとえばイソプロピルまたはイソブチル）、 $C_{2-6}$ アルケニルまたは $-CH_{3-a}F_a$ ；

最も好ましくは、各Yは独立して下記のものから選択される：

フェニル- $Z^1$ -、モルホリニル- $Z^1$ -、ピリジル- $Z^1$ -、ピロリジノ- $Z^1$ -、イソオキサゾリル- $Z^1$ -、ジアゾリル- $Z^1$ -、フラニル- $Z^1$ -、チエニル- $Z^1$ -、チアゾリル- $Z^1$ -、シクロプロピル- $Z^1$ -またはシクロヘキシリル- $Z^1$ -；

これらにおいて各Yは $R^4$ で置換されていてもよい；

10

(5) 各 $R^2$ が基Y-X-であり、Xの定義に含まれるZは直接結合であり、Yの定義に含まれる $Z^1$ は式 $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q$ -の基である；

最も好ましくは $R^2$ が独立して下記のものから選択される：メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エトキシ、イソプロポキシ、ペンチルオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニルプロポキシ、フェニルアリルオキシ、フェニルチオ、ジアゾリルメトキシ、ジアゾリルエトキシ、フラニルメトキシ、イソオキサゾリルメトキシ、モルホリノ、ピリジルメトキシ、ピロリジニルエトキシ、チアゾリル、チアゾリルメトキシ、チアゾリルエトキシ、チエニルメトキシ、シクロプロピルメトキシまたはシクロヘキシリルメトキシ；これらの各 $R^2$ 基は $R^4$ で置換されていてもよい；

20

(6) 各 $R^4$ が独立して下記のものから選択される：

ハロ、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OCH_{3-a}F_a$ 、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}COOH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ フェニル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、フェニル： $C_{1-6}$ アルキルまたは $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい；

より好ましくは、 $R^4$ が独立して下記のものから選択される：

クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、 $t$ -ブチル、イソプロピル、メトキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、ビニル、CN、OH、トリフルオロメチル、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $NO_2$ 、メチルスルホニル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ フェニル、 $-SO_2NH_2$ またはベンジルオキシ；

(7)  $R^3$ が水素または $C_{1-6}$ アルキルから選択される；好ましくは $R^3$ が水素またはメチルから選択される；最も好ましくは $R^3$ が水素である。

30

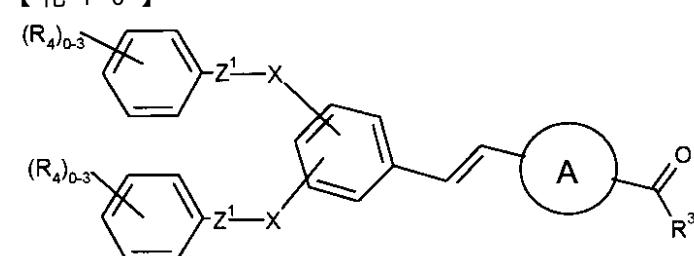
### 【0038】

本発明の他の態様によれば、下記の好ましいグループの本発明化合物が提供される：

(I) 式(I)の化合物：

### 【0039】

### 【化10】



40

式 (II)

### 【0040】

[式中、A、X、 $Z^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記に式(I)の化合物において定めたものである]

またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

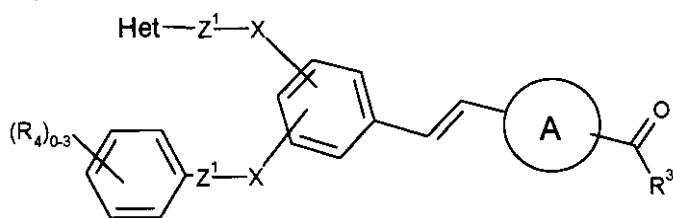
### 【0041】

(I) 式(I)の化合物：

50

【 0 0 4 2 】

【 化 1 1 】



式 (IIa)

10

【 0 0 4 3 】

[ 式 中 ]

H e t は、  $R^4$  から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい単環式ヘテロサイクルであり、

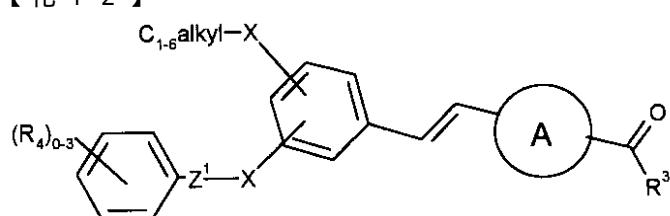
A、 X、  $Z^1$ 、  $R^3$  および  $R^4$  は前記に式 (I) の化合物において定めたものである ] またはその塩、 溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【 0 0 4 4 】

( I I I ) 式 ( I I b ) の化合物 :

【 0 0 4 5 】

【 化 1 2 】



式 (IIb)

20

【 0 0 4 6 】

[ 式 中 ]

$C_{1-6}$  アルキル基は、  $R^4$  から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、 好ましくは非置換であり；

$C_{1-6}$  アルキル基は二重結合を含んでもよく、 好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル基は二重結合を含まず；

A、 X、  $Z^1$ 、  $R^3$  および  $R^4$  は前記に式 (I) の化合物において定めたものであり； ただし、 A がピリジルであり、  $R^3$  が OH であり、 フェニル -  $Z^1$  - X がフェニル -  $CH_2$  - O - であり、 このフェニル環が非置換である場合、  $C_{1-6}$  アルキル - X - は  $CH_3$  - S - または  $CH_3$  -  $SO_2$  - 以外のものでなければならない ]

またはその塩、 溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【 0 0 4 7 】

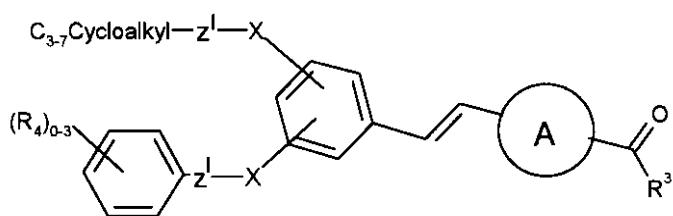
( I V ) 式 ( I I c ) の化合物 :

【 0 0 4 8 】

【 化 1 3 】

30

40



式 (IIc)

【0049】

[式中：

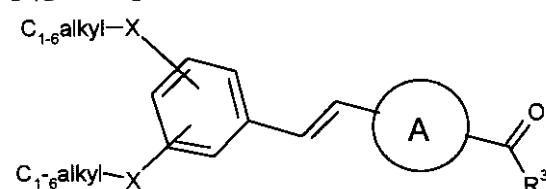
$C_{3-7}$ シクロアルキル基は、 $R^4$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、 $A$ 、 $X$ 、 $Z^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記に式(I)の化合物において定めたものである]またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【0050】

(V)式(IId)の化合物：

【0051】

【化14】



式 (IId)

【0052】

[式中：

$C_{1-6}$ アルキル基は独立して、 $R^4$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基のうち一方は非置換であり、

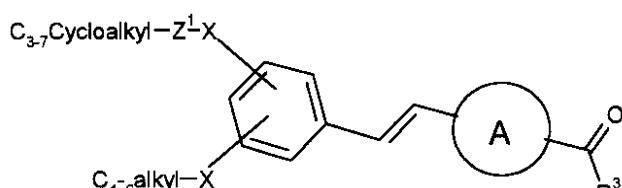
$C_{1-6}$ アルキル基は独立して二重結合を含んでもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基のうち一方のみが二重結合を含み、好ましくはいずれの $C_{1-6}$ アルキル基も二重結合を含まず、 $A$ 、 $X$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記に式(I)の化合物において定めたものであり；ただし、 $A$ はピリジル、フラニルまたはチアゾリル以外のものである]またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【0053】

(VI)式(IId)の化合物：

【0054】

【化15】



式 (IIe)

【0055】

[式中：

$C_{3-7}$ シクロアルキルおよび $C_{1-6}$ アルキル基は独立して、 $R^4$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基は非置換であり；

10

20

30

40

50

$C_{1-6}$ アルキル基は二重結合を含んでもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基は二重結合を含まず；

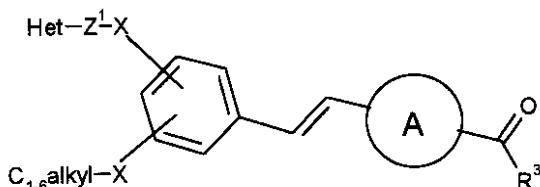
A、X、 $Z^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記に式(I)の化合物において定めたものである]またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【0056】

(VII)式(IIf)の化合物：

【0057】

【化16】



式 (IIIf)

10

【0058】

[式中：

Hetは、単環式ヘテロサイクリルであり、

Hetおよび $C_{1-6}$ アルキル基は独立して、 $R^4$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基は非置換であり；

$C_{1-6}$ アルキル基は二重結合を含んでもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基は二重結合を含まず；

A、X、 $Z^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記に式(I)の化合物において定めたものである]またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【0059】

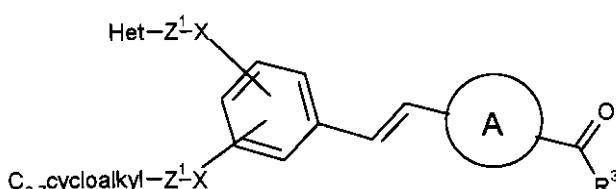
(VII)式(IIf)の化合物：

【0060】

【化17】

20

30



式 (IIIf)

【0061】

[式中：

Hetは、単環式ヘテロサイクリルであり、

Hetおよび $C_{3-7}$ シクロアルキル基は独立して、 $R^4$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよく；

A、X、 $Z^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記に式(I)の化合物において定めたものである]またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

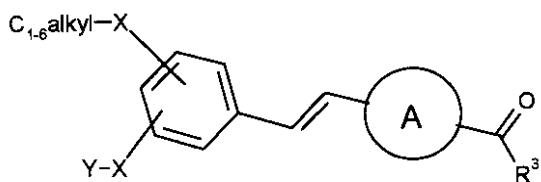
【0062】

(IX)式(IIf)の化合物：

【0063】

【化18】

40



式 (IIh)

## 【 0 0 6 4 】

[ 式中 :

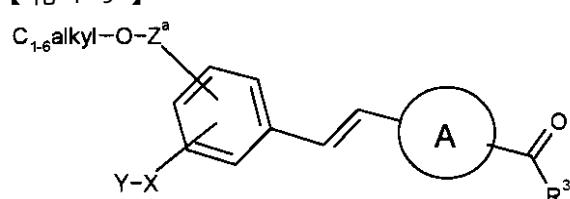
Yはアリール -  $Z^1$  - であり、このアリールは好ましくは部分飽和二環式炭素環であり；Yおよび $C_{1-6}$ アルキル基は独立して、 $R^4$  から選択される1～3個の基で置換されていてもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基は非置換であり； $C_{1-6}$ アルキル基は二重結合を含んでもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基は二重結合を含まず；A、X、 $Z^1$ 、 $R^3$  および $R^4$  は前記に式 (I) の化合物において定めたものである] またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【 0 0 6 5 】

( X ) 式 ( IIj ) の化合物 :

## 【 0 0 6 6 】

## 【 化 1 9 】



式 (IIj)

## 【 0 0 6 7 】

[ 式中 :

Xは $-SO_2N(R^6)-Z-$ または $-N(R^6)SO_2-Z-$ から選択され、好ましくはXは $-SO_2N(R^6)-Z-$ であり；Zは前記に定めたものであり、好ましくはZはプロピレン、エチレンまたはメチレンであり、より好ましくはZはメチレンであり； $Z^a$ は直接結合または式 $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$ の基から選択され；好ましくは $Z^a$ は $C_{1-2}$ アルキレンまたは直接結合から選択され；好ましくは $Z^a$ は直接結合であり； $R^6$ は $C_{1-4}$ アルキルまたは水素、好ましくはメチルまたは水素から選択され；Yはアリール -  $Z^1$  - またはヘテロサイクリル -  $Z^1$  - から選択され；Yおよび $C_{1-6}$ アルキル基は独立して、 $R^4$  から選択される1～3個の基で置換されていてもよく； $C_{1-6}$ アルキル基は二重結合を含んでもよく、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基は二重結合を含まず；A、 $Z^1$ 、 $R^3$  および $R^4$  は前記に式 (I) の化合物において定めたものである] またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【 0 0 6 8 】

前記のグループ (I) ~ (IX) のいずれかにおいて、さらに好ましい本発明化合物は下記のものである：

Xは独立して $-O-Z$ 、 $SO_2N(R^6)-Z-$ または $-N(R^6)-Z-$ から選択され；Zは直接結合または $-CH_2-$ であり；

10

20

30

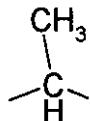
40

50

$Z^1$  は直接結合、  $-CH_2-$ 、  $-(CH_2)_2-$  または

【0069】

【化20】



【0070】

から選択され；

$R^3$  は前記に式 (I) の化合物において定めたものである；  
またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【0071】

本発明の他の態様においては、前記のグループ (I) ~ (X) のいずれかに定めた下記の化合物が提供される：

A はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニルまたはチアゾリルから選択され；好ましくは A は A の 2 - 位においてスチリル基に結合している。

【0072】

本発明の他の態様においては、前記のグループ (I) ~ (X) のいずれかに定めた化合物であって、2つの Y - X - 基がスチリル基に対して 2, 5 - の関係でフェニル環に結合したもののが提供される。

【0073】

本発明化合物はプロドラッグの形で投与できる。プロドラッグは、体内で分解して本発明化合物を生成しうる生物学的前駆物質または医薬的に許容できる化合物である（たとえば本発明化合物のエステルまたはアミド、特にインビボ加水分解性エステル）。多様な形のプロドラッグが当技術分野で既知である。そのようなプロドラッグの例については下記を参照されたい：

- a) Design of Prodrugs, 編者 H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ; および Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, 編者 K. Widder, et al. (Academic Press, 1985) ;
- b) A Textbook of Drug Design and Development, 編者 Krosgaard-Larsen ;
- c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard 著, p. 113-191 (1991) ;
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992) ;
- e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ;
- f) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984) ;

上記に引用した文献の内容を本明細書に援用する。

【0074】

プロドラッグの例は下記のものである。カルボキシまたはヒドロキシ基を含む本発明化合物のインビボ加水分解性エステルは、たとえばヒトまたは動物の体内で加水分解されて親酸または親アルコールを生成する医薬的に許容できるエステルである。カルボキシに適した医薬的に許容できるエステルには、 $C_1 - C_6$  アルコキシメチルエステル、たとえばメトキシメチル； $C_1 - C_6$  アルカノイルオキシメチルエステル、たとえばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル； $C_3 - C_8$  シクロアルコキシカルボニルオキシ $C_1 - C_6$  アルキルエステル、たとえば 1 - シクロヘキシリカルボニルオキシエチル；1, 3 - ジオキソレン - 2 - オニルメチルエステル、たとえば 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソレン - 2 - オニルメチル；および  $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニルオキシメチルエステルが含まれる。

【0075】

ヒドロキシ基を含む本発明化合物のインビボ加水分解性エステルには、エステルのインビボ加水分解の結果分解して親ヒドロキシ基を生成する無機エステル、たとえばリン酸エステル（ホスホルアミド系環状エステルを含む）および - アシリオキシアルキルエーテル

10

20

40

50

ならびに関連化合物が含まれる。 - アシリオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシおよび 2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメトキシが含まれる。ヒドロキシに対するインビボ加水分解性エステル形成性基には、特にアルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、ならびに置換ベンゾイルおよび置換フェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルを生成）、ジアルキルカルバモイルおよび N - (ジアルキルアミノエチル) - N - アルキルカルバモイル（カルバメートを生成）、ジアルキルアミノアセチルならびにカルボキシアセチルが含まれる。

## 【0076】

本発明化合物の適切な医薬的に許容できる塩は、たとえば十分に塩基性である本発明化合物の酸付加塩、たとえば無機酸または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸との酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明のベンゾオキサジノン誘導体の適切な医薬的に許容できる塩は、アルカリ金属塩、たとえばナトリウム塩もしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばカルシウム塩もしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または生理学的に許容できるカチオンを与える有機塩基との塩、たとえばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンもしくはトリス - (2 - ヒドロキシエチル)アミンとの塩である。

## 【0077】

本発明の他の態様は、前記に定めた式 (I) ~ (Ic) または (II) ~ (IIj) の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを、医薬的に許容できる希釈剤またはキャリヤーと共に含む、医薬組成物である。

## 【0078】

本発明の他の態様によれば、医薬として使用するための、前記に定めた式 (Ib) もしくは (Ic) または (II) ~ (IIj) の化合物が提供される：

ただし

(i) A がピリジルまたはチアゾリルであり、m が 1 または 2 であり、n が 0 であり、R<sup>3</sup> が OH または -O-C<sub>1-6</sub> アルキルである場合、R<sup>1</sup> はハロ、アミノまたはニトロ以外のものである；

(ii) A がピリジルであり、m が 0 であり、n が 1 であり、X が -N(CH<sub>3</sub>) - または -N(CH<sub>3</sub>) - CH<sub>2</sub> - であり、R<sup>3</sup> が OH である場合、Y はメチルではあり得ない；

(iii) A がチアゾリルであり、m が 0 であり、R<sup>3</sup> が OH である場合、n が 2 であれば (R<sup>2</sup>)<sub>n</sub> はジ -C<sub>1-6</sub> アルキル -0- または C<sub>1-6</sub> アルキル -0- C<sub>1-6</sub> アルケニル -0- ではあり得ず、n が 3 であれば (R<sup>2</sup>)<sub>n</sub> はトリ -C<sub>1-6</sub> アルキル -0- ではあり得ない；

(iv) A がピリジルであり、m が 0 であるかまたは m が 1 であり、R<sup>1</sup> がハロであり、n が 1 であり、R<sup>2</sup> がフェニル -CH<sub>2</sub> -0- である場合、R<sup>3</sup> は OH ではあり得ない；

(v) A がピリジルであり、R<sup>3</sup> が OH であり、m が 0 であり、n が 2 であり、一方の R<sup>2</sup> 基がフェニル -CH<sub>2</sub> -0- である場合、他方の R<sup>2</sup> 基は CH<sub>3</sub> -S- または CH<sub>3</sub> -SO<sub>2</sub> - 以外のものでなければならない。

## 【0079】

さらに本発明によれば、GLK により仲介される疾患、特に II 型糖尿病の処置に用いる医薬の製造に使用するための、式 (Ib) もしくは (Ic) または (II) ~ (IIj) の化合物が提供される。

## 【0080】

本発明化合物は、このように使用するための医薬組成物として適切に配合される。

本発明の他の態様によれば、その必要がある哺乳動物に有効量の式 (Ib) もしくは (Ic) または (II) ~ (IIj) の化合物を投与することにより、GLK により仲介される疾患、特に II 型糖尿病を処置する方法が提供される。

## 【0081】

本発明の化合物または組成物により処置できる具体的な疾患には、低血糖の重大なリスクを伴わない II 型糖尿病における血糖低下（かつ I 型を処置できる可能性）、異脂肪血症

、肥満症、インスリン耐性、代謝性X症候群、グルコース耐性不全が含まれる。

【0082】

本発明の化合物または組成物により処置できる具体的な疾患には、II型糖尿病における血糖低下（かつI型を処置できる可能性）；異脂肪血症；肥満症；インスリン耐性；代謝性X症候群；グルコース耐性不全；多囊胞卵巣症候群が含まれる。

【0083】

本発明組成物は下記に適した剤形であってよい：経口投与（たとえば錠剤、トローチ、硬もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性の懸濁液剤、乳剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤）、局所投与（たとえばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性もしくは油性の液剤もしくは懸濁液剤）、吸入による投与（たとえば微細に分割した散剤または液体エアゾル剤として）、吹入による投与（たとえば微細に分割した散剤として）または非経口投与（たとえば、静脈内、皮下、筋肉内もしくは筋肉内投与のための無菌水性もしくは油性液剤として、または直腸投与用坐剤として）。

【0084】

本発明組成物は、当技術分野で周知の常法により、一般的な医薬賦形剤を用いて得ることができる。たとえば経口用組成物は、たとえば1種類以上の着色剤、甘味剤、着香剤および/または保存剤を含有できる。

【0085】

錠剤配合物に適した医薬的に許容できる賦形剤には、たとえば不活性希釈剤、たとえば乳糖、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム、造粒剤および崩壊剤、たとえばコーンスタークまたはアルギン酸；結合剤、たとえばデンプン；滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク；保存剤、たとえばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピル；および酸化防止剤、たとえばアスコルビン酸が含まれる。錠剤配合物はコーティングなしでもよく、体内でのそれらの崩壊とそれに続く有効成分吸収を改変するために、あるいはそれらの安定性および/または外観を改善するために（いずれの場合も、当技術分野で周知の一般的なコーティング剤および方法を用いる）コーティングされていてもよい。

【0086】

経口用組成物は、有効成分を不活性希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル剤、あるいは有効成分を水、または油、たとえばラッカセイ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合した軟ゼラチンカプセル剤の形であってもよい。

【0087】

水性懸濁液剤は、一般に微粉状の有効成分を下記のものと共に含有する：1種類以上の沈殿防止剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；分散剤または潤滑剤、たとえばレクチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物（たとえばステアリン酸ポリオキシエチレン）、もしくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合物、たとえばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、もしくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合物、たとえばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合物、たとえばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタン。水性懸濁液剤は、1種類以上の保存剤（たとえばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピル）、酸化防止剤（たとえばアスコルビン酸）、着色剤、着香剤および/または甘味剤（たとえばショ糖、サッカリンまたはアスパルテーム）をも含有できる。

【0088】

10

20

30

40

50

油性懸濁液剤は、有効成分を植物油（たとえばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油）または鉛油（たとえば流動パラフィン）に懸濁することにより調製できる。油性懸濁液剤は、増粘剤、たとえば密ろう、固体パラフィンまたはセチルアルコールをも含有できる。たとえば前記の甘味剤および着香剤を添加して、風味の良い経口製剤を得ることができる。これらの組成物は、酸化防止剤、たとえばアスコルビン酸の添加により保存できる。

【0089】

水を添加して水性懸濁液剤を調製するのに適した分散性の散剤および顆粒剤は、一般に有効成分を分散剤または湿潤剤、沈殿防止剤および1種類以上の保存剤と共に含有する。適切な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤は既に例示した。追加賦形剤、たとえば甘味剤、着香剤および着色剤が存在してもよい。

【0090】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形であってもよい。油相は、植物油、たとえばオリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉛油、たとえば流動パラフィン、あるいはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、たとえば天然のゴム、たとえばアラビアゴムまたはトラガカントゴム、天然のホスファチド、たとえば大豆、レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されたエステルまたは部分エステル（たとえばモノオレイン酸ソルビタン）、およびこれらの部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、たとえばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであってよい。乳剤は甘味剤、着香剤および保存剤をも含有できる。

【0091】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、たとえばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはショ糖と配合でき、粘滑剤、保存剤、着香剤および/または着色剤をも含有できる。

【0092】

医薬組成物は無菌注射用水性または油性懸濁液剤の形であってもよく、これらは既知の方法で、前記の1種類以上の適切な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用いて調製できる。適切な注射用製剤は、非経口用として許容できる無毒性の希釈剤または溶剤中の無菌注射用液剤または懸濁液剤、たとえば1,3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。

【0093】

吸入により投与するための組成物は、微細に分割した固体または液滴を含有するエアゾル剤として有効成分を分配するように調整した一般的な加圧エアゾル剤の形であってもよい。一般的なエアゾル噴射剤、たとえば揮発性のフッ素化炭化水素または炭化水素を使用でき、計量された有効成分を分配するようにエアゾル器具を調整するのが好都合である。

【0094】

配合の詳細な情報については、Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; 編集長), Pergamon Press 1990, Vol.5, Chapter 25.2を参照されたい。

1種類以上の賦形剤と組み合わせて単一剤形を製造する有効成分の量は、処置される宿主および個々の投与経路に応じて必然的に異なるであろう。たとえばヒトに経口投与するための配合物は、一般にたとえば0.5 mg ~ 2 gの有効成分を、適切かつ好都合な量の賦形剤と共に含有する。賦形剤の量は、全組成物の約5 ~ 約98重量%であってよい。単位剤形は一般に約1 ~ 約500 mgの有効成分を含有する。投与経路および投与方式の詳細な情報については、Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; 編集長), Pergamon Press 1990, Vol.5, Chapter 25.2を参照されたい。

【0095】

治療または予防のための式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物の投与量は、もちろんその症状の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に応じて、周知の医薬原則に従って変更される。

【0096】

式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物を治療または予防の目的で使用す

10

20

30

40

50

る際、一般にたとえば 0.5 ~ 7.5 mg / kg (体重) の 1 日量が得られるように、必要であれば分割量で投与する。非経口経路を採用する場合、一般にこれより低い量を投与する。たとえば静脈内投与には一般にたとえば 0.5 ~ 3.0 mg / kg (体重) の投与量を用いる。同様に、吸入による投与にはたとえば 0.5 ~ 2.5 mg / kg (体重) の投与量を用いる。ただし、経口投与が好ましい。

## 【0097】

本明細書に記載するように、GLK活性の増大を唯一の療法として適用するか、あるいは本発明化合物のほかに 1 種類以上の他の物質および/または処置を伴うことができる。そのような併用処置は、処置の各要素を同時、逐次または別個に施すことにより達成できる。同時処置は、単一錠剤または別個の錠剤によるものであってよい。たとえば糖尿病の化学療法処置に際しては、下記の主カテゴリーの処置を含めることができる：

- 1) インスリンおよびインスリン類似体；
- 2) スルホニル尿素を含めたインスリン分泌促進薬（たとえばグリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)）および食事グルコース調節薬（たとえばレパグリニド (repaglinide)、ナタグリニド (nateglinide)）；
- 3) PPAR $\gamma$ アゴニストを含めたインスリン増感剤（たとえばピオグリタゾン (pioglitazone) およびロジグリタゾン (rosiglitazone)）；
- 4) 肝グルコース排出を抑制する薬剤（たとえばメトホルミン (metformin)）；
- 5) 腸からのグルコース吸収を低下させるように設計された薬剤（たとえばアカルボース (acarbose)）；
- 6) 持続性高血糖症の合併症を治療するように設計された薬剤；
- 7) 抗肥満症薬（たとえばシブトラミン (sibutramine) およびオルリリストット (orlistat)）；
- 8) 抗異脂肪血症薬、たとえば HMG-CoA レダクターゼ阻害薬（スタチン類、たとえばプラバスタチン (pravastatin)）；PPAR $\alpha$ アゴニスト（フィブロート類、たとえばゲムフィブロジル (gemfibrozil)）；胆汁酸封鎖薬（コレステラミン (cholestyramine)）；コレステロール吸収阻害薬（植物スタノール類、合成阻害薬）；胆汁酸吸収阻害薬 (IBATi)、ならびにニコチン酸および類似体（ナイアシンおよび徐放性配合物）；
- 9) 抗高血圧症薬、たとえば 遮断薬（たとえばアテノロール (atenolol) インデラール (inderal)）；ACE阻害薬（たとえばリジノプリル (lisinopril)）；カルシウムアンタゴニスト（たとえばニフェジピン (nifedipine)）；アンギオテンシン受容体アンタゴニスト（たとえばカンデサルタン (candesartan)）； アンタゴニストおよび利尿薬（たとえばフロセミド (furosemide)、ベンゾチアジド (benzthiazide)）；
- 10) 止血調節薬、たとえば抗血栓薬、線維素溶解活性化薬および抗血小板薬；トロンビンアンタゴニスト；Xa 因子阻害薬；VIIa 因子阻害薬；抗血小板薬（たとえばアスピリン、クロピドグレル (clopidogrel)）；抗凝固薬（ヘパリンおよび低分子量類似体、ヒルジン）およびワルファリン；ならびに
- 11) 抗炎症薬、たとえば非ステロイド系抗炎症薬（たとえばアスピリン）およびステロイド系抗炎症薬（たとえばコルチゾン）。

## 【0098】

本発明の他の態様によれば、後記実施例において最終生成物として製造された各化合物およびその塩類が提供される。

本発明化合物、またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、そのような化合物または構造関連化合物の製造に適用できることが知られているいずれかの方法で製造できる。そのような方法を以下の代表的な反応経路 (1 ~ 4) に示す。それらにおいて可変基は別途明記しない限り式 (I) について定めたいずれかの意味をもち、A をたとえばピリジルとして表わす。官能基は常法により保護および脱保護できる。

## 【0099】

保護基、たとえばアミノ保護基およびカルボン酸保護基の例（ならびに形成および場合により脱保護のための手段）については、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Gr

10

20

30

40

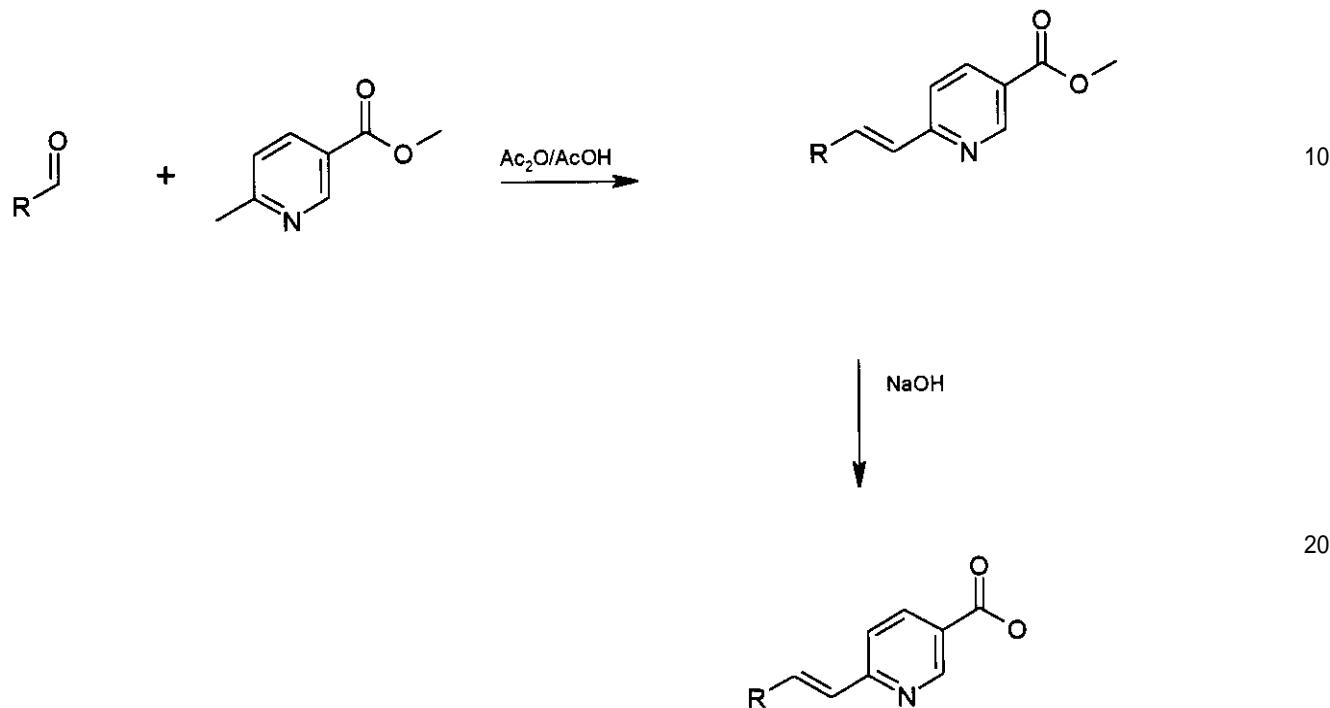
50

oups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, ニューヨーク, 1991を参照されたい。用いた略号は後記実施例の直前に挙げてある。

【0100】

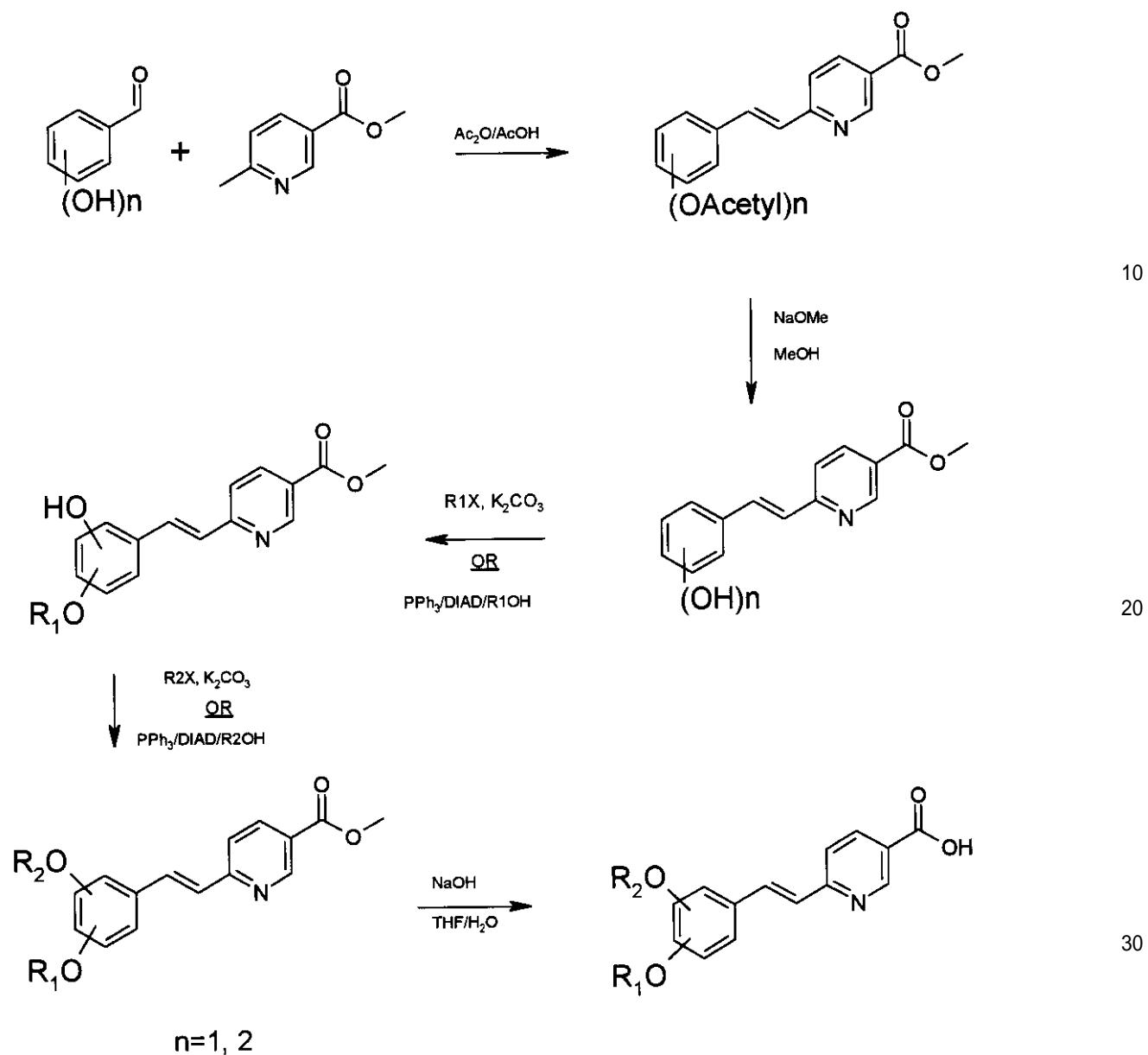
【化21】

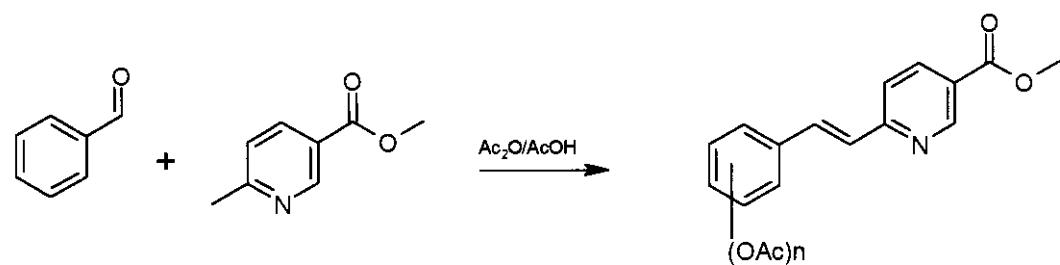
反応経路1



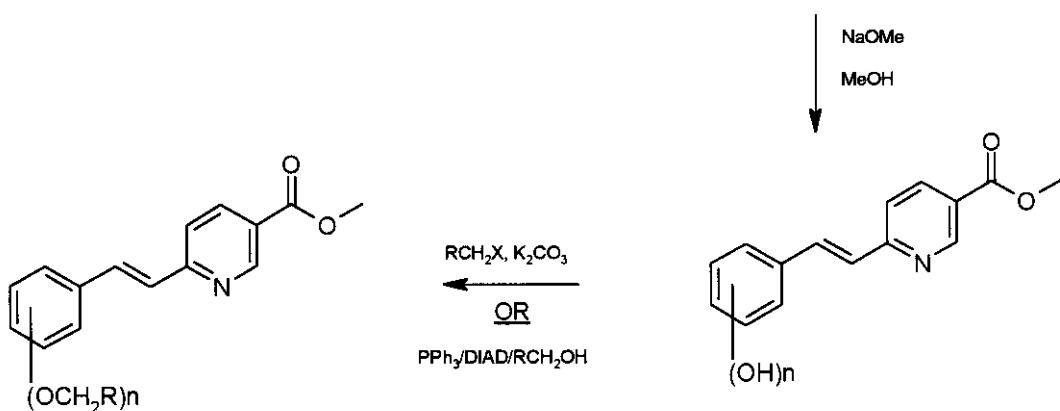
【0101】

【化22】

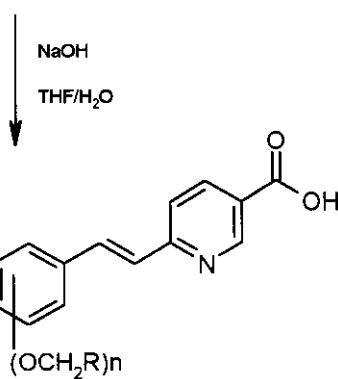
反応経路 2

反応経路 3

10

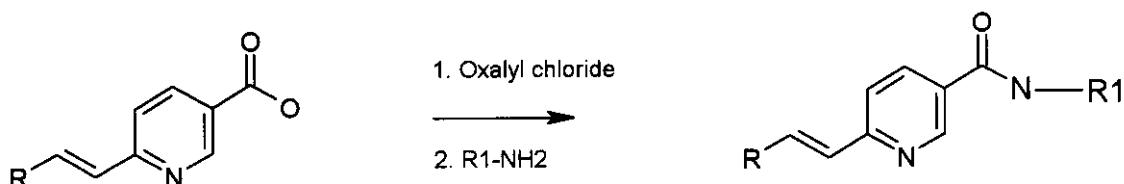


20



30

n=1,2

反応経路 4

40

## 【0103】

Oxalyl chloride: 塩化オキサリル

製造過程で分子内の官能基に対する保護基を用いるのが有利な場合がある。保護基は、その保護基を除去するのに適切ないずれか好都合な文献記載の方法または当業者に既知の方法により除去できる。そのような方法は、分子内の他の位置にある基に対する妨害を最小限にして保護基を除去できるように選択される。

## 【0104】

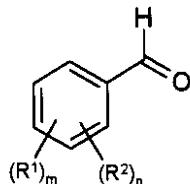
式(I)の化合物の合成方法は本発明の他の態様として提供される。したがって本発明によれば、下記を含む、式(I)の化合物の製造方法が提供される：

50

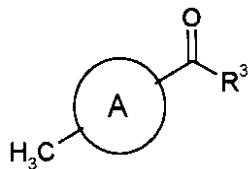
(a) 式 (IIIa) の化合物と式 (IIIb) の化合物を反応させる：

【0105】

【化24】



式 (IIIa)



式 (IIIb);

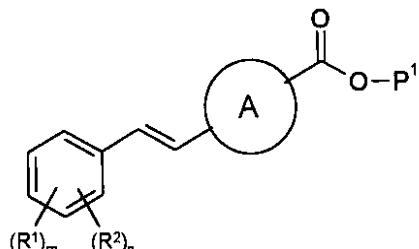
10

【0106】

(b) R<sup>3</sup> が水素である式 (I) の化合物については、式 (IIIc) の化合物を脱保護する：

【0107】

【化25】



式 (IIIc)

20

【0108】

(式中、P<sup>1</sup> は保護基である)；

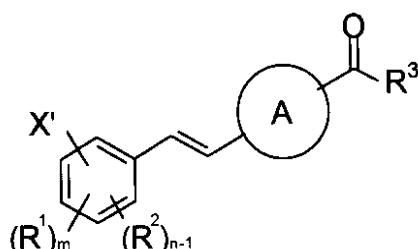
(c) 式 (IIId) の化合物と式 (IIIe) の化合物を反応させる：

【0109】

【化26】

30

Y-X"



式 (IIIe)

式 (IIId)

40

【0110】

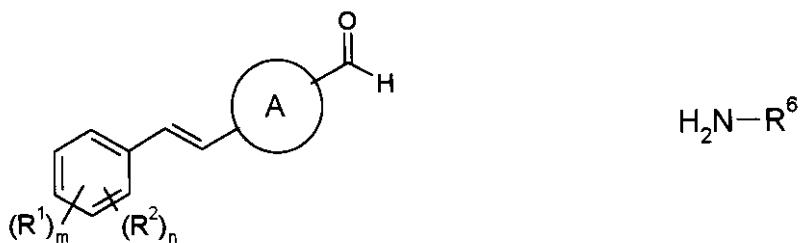
(式中、X' および X" は、互いに反応した際に基 X を形成する基を含む)；

(d) X または X<sup>1</sup> が -SO-Z- または -SO<sub>2</sub>-Z- である式 (I) の化合物については、X または X<sup>1</sup> がそれぞれ -S-Z- である対応する式 (I) の化合物を酸化する：

(e) R<sup>3</sup> が NH R<sup>6</sup> である式 (I) の化合物については、式 (IIIf) の化合物と式 (IIIG) の化合物を反応させる：

【0111】

【化27】



式 (IIIg);

式 (IIIg);

【0112】

10

次いで、必要であれば

i ) 式 ( I ) の化合物を他の式 ( I ) の化合物に変換する ;  
 ii ) 保護基を除去する ;  
 iii ) その塩、プロドラッグまたは溶媒和物を形成する。

【0113】

前記反応の具体的な反応条件は下記のとおりである :

方法 a ) - 前記反応経路 1 に記載 ;

方法 b ) - 前記反応経路 1 / 2 に記載 ;

方法 c ) - この方法の例は下記のものである :

( i ) X が -O-Z- であり、 X ' が式 HO-Z- の基であり、 X " が脱離基である ( または X ' が式 L<sup>2</sup>-Z- の基であり、ここで L<sup>2</sup> が脱離基であり、 X " がヒドロキシル基である ) グループを製造するためには、式 ( IIIId ) の化合物と ( IIId ) の化合物を、適切な溶媒、たとえば D M F または T H F 中、塩基、たとえば水素化ナトリウムまたはマグネシウム t - ブトキシドを用い、 0 ~ 1 0 0 の温度で、所望により金属触媒、たとえばカーボン上パラジウムまたはヨウ化銅 ( I ) を用いて互いに反応させる ;

( ii ) X が N(R<sup>6</sup>)-Z- であり、 X ' が式 H-(R<sup>6</sup>)N-Z- の基であり、 X " が脱離基である ( または X ' が式 L<sup>2</sup>-Z- の基であり、ここで L<sup>2</sup> が脱離基であり、 X " が式 -N(R<sup>6</sup>)-H の基である ) グループを製造するためには、式 ( IIIId ) の化合物と ( IIId ) の化合物を、適切な溶媒、たとえば T H F 、アルコール類またはアセトニトリル中、還元剤、たとえばナトリウムシアノボロヒドリドまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用いて、室温で互いに反応させる ;

( iii ) X が -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z- であり、 X ' が式 H-N(R<sup>6</sup>)-Z- の基 ( L<sup>2</sup> は脱離基 ) であり、 X " が活性スルホニル基、たとえば式 -SO<sub>2</sub>-Cl の基であるグループを製造するためには、式 ( IIIId ) の化合物と ( IIId ) の化合物を、適切な溶媒、たとえば塩化メチレン、 T H F またはピリジン中、塩基、たとえばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下に、室温で互いに反応させる ;

( iv ) X が -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-Z- であり、 X ' が活性スルホニル基、たとえば式 Cl-SO<sub>2</sub>-Z- の基であり、 X " が式 L<sup>2</sup>-Z- の基 ( L<sup>2</sup> は脱離基 ) であるグループを製造するためには、式 ( IIIId ) の化合物と ( IIId ) の化合物を、適切な溶媒、たとえば塩化メチレン、 T H F またはピリジン中、塩基、たとえばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下に、室温で互いに反応させる ;

( v ) X が -C(0)N(R<sup>6</sup>)-Z- であり、 X ' が式 H-N(R<sup>6</sup>)-Z- の基 ( L<sup>2</sup> は脱離基 ) であり、 X " が活性カルボニル基、たとえば式 -C(0)-Cl の基であるグループを製造するためには、式 ( IIIId ) の化合物と ( IIId ) の化合物を、適切な溶媒、たとえば T H F または塩化メチレン中、塩基、たとえばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下に、室温で互いに反応させる ;

( vi ) X が -N(R<sup>6</sup>)C(0)-Z- であり、 X ' が活性カルボニル基、たとえば式 Cl-C(0)-Z- の基であり、 X " が式 -N(R<sup>6</sup>)-L<sup>2</sup> の基 ( L<sup>2</sup> は脱離基 ) であるグループを製造するためには、式 ( IIIId ) の化合物と ( IIId ) の化合物を、適切な溶媒、たとえば T H F または塩化メチレン中、塩基、たとえばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下に、室温

で互いに反応させる；

(v i i) X が  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}-$  であるグループを製造するためには、ウィタッヒ (Wittig) 反応またはワズワース - エマンス・ホーナー (Wadsworth-Emmans Horner) 反応を採用できる。たとえば X' がアルデヒド末端基をもち、Y - X" が式  $\text{Y}-\text{C}^-\text{H}-\text{P}^+\text{PH}_3$  のホスフィン誘導体であるものを、強塩基、たとえば水素化ナトリウムまたはカリウム  $t$  - ブトキシド中、適切な溶媒、たとえば THF 中において、室温と 100 の間の温度で互いに反応させる；

方法 d) - X または  $\text{X}^1$  が  $-\text{S}-\text{Z}-$  である式 (I) の化合物の酸化は、当技術分野で周知である。たとえばメタクロロ過安息香酸 (MCPBA) と、適切な溶媒、たとえばジクロロメタン中、周囲温度で反応させる。過剰の MCPBA を用いると、X が  $-\text{S}(\text{O}_2)-$  である式 (I) の化合物が得られる；

方法 e) - 前記反応経路 4 に記載。

#### 【0114】

保護基は、その保護基を除去するのに適切ないずれか好都合な文献記載の方法または当業者に既知の方法により除去できる。そのような方法は、分子内の他の位置にある基に対する妨害を最小限にして保護基を除去できるように選択される。

#### 【0115】

保護基の具体例を参考のために以下に示す。以下において "低級" とは、それを付与した基が好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子をもつことを意味する。これらの例が限定でないことは理解されるであろう。保護基除去方法の具体例を以下に示した場合も、これらは限定ではない。具体的に述べていない保護基および脱保護方法の使用ももちろん本発明の範囲に含まれる。

#### 【0116】

カルボキシ保護基は、エステル形成性脂肪族もしくは芳香脂肪族アルコールまたはエステル形成性シラノールの残基であってよい（これらのアルコールまたはシラノールは、好ましくは 1 ~ 20 個の炭素原子を含む）。カルボキシ保護基の例には下記のものが含まれる：直鎖または分枝鎖 ( $\text{C}_{1\sim 12}$ ) アルキル基（たとえばイソプロピル、 $t$  - ブチル）；低級アルコキシ低級アルキル基（たとえばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチル）；低級脂肪族アシルオキシ低級アルキル基（たとえばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル）；低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基（たとえば 1 - メトキシカルボニルオキシエチル、1 - エトキシカルボニルオキシエチル）；アリール低級アルキル基（たとえば p - メトキシベンジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、ベンゾヒドリルおよびフタリジル）；トリ（低級アルキル）シリル基（たとえばトリメチルシリルおよび t - ブチルジメチルシリル）；トリ（低級アルキル）シリル低級アルキル基（たとえばトリメチルシリルエチル）；および (2 - 6 C) アルケニル基（たとえばアリルおよびビニルエチル）。

#### 【0117】

カルボキシ保護基の除去に特に適した方法には、たとえば酸触媒、金属触媒または酵素触媒による加水分解が含まれる。

ヒドロキシ保護基の例には下記のものが含まれる：低級アルケニル基（たとえばアリル）；低級アルカノイル基（たとえばアセチル）；低級アルコキシカルボニル基（たとえば t - ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル基（たとえばアリルオキシカルボニル）；アリール低級アルコキシカルボニル基（たとえばベンゾイルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、o - ニトロベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル）；トリ低級アルキル / アリールシリル基（たとえばトリメチルシリル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル）；アリール低級アルキル基（たとえばベンジル）；およびトリアリール低級アルキル基（たとえばトリフェニルメチル）。

#### 【0118】

アミノ保護基の例には下記のものが含まれる：ホルミル、アラルキル基（たとえばベンジ

10

20

30

40

50

ルおよび置換ベンジル、たとえばp-メトキシベンジル、ニトロベンジルおよび2,4-ジメトキシベンジル、ならびにトリフェニルメチル) ; ジ-p-アニシルメチルおよびフリルメチル基; 低級アルコキシカルボニル基(たとえばt-ブトキシカルボニル) ; 低級アルケニルオキシカルボニル基(たとえばアリルオキシカルボニル) ; アリール低級アルコキシカルボニル基(たとえばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル) ; トリアルキルシリル(たとえばトリメチルシリルおよびt-ブチルジメチルシリル) ; アルキリデン(たとえばメチリデン) ; ベンジリデンおよび置換ベンジリデン基。

## 【0119】

ヒドロキシおよびアミノ保護基の除去に適した方法には、たとえば酸触媒、塩基触媒、金属触媒もしくは酵素触媒による加水分解、またはo-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの基には光分解、またはシリル基にはフッ化物イオンによる方法が含まれる。

## 【0120】

アミド基に対する保護基の例には下記のものが含まれる: アラルコキシメチル(たとえばベンジルオキシメチルおよび置換ベンジルオキシメチル) ; アルコキシメチル(たとえばメトキシメチルおよびトリメチルシリルエトキシメチル) ; トリアルキル/アリールシリル(たとえばトリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル) ; トリアルキル/アリールシリルオキシメチル(たとえばt-ブチルジメチルシリルオキシメチル、t-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) ; 4-アルコキシフェニル(たとえば4-メトキシフェニル) ; 2,4-ジ(アルコキシ)フェニル(たとえば2,4-ジメトキシフェニル) ; 4-アルコキシベンジル(たとえば4-メトキシベンジル) ; 2,4-ジ(アルコキシ)ベンジル(たとえば2,4-ジ(メトキシ)ベンジル) ; およびアルク-1-エニル(たとえばアリル、ブト-1-エニル、および置換ビニル、たとえば2-フェニルビニル)。

## 【0121】

アルコキシメチル基は、アミド基と適切なアラルコキシメチルクロリドを反応させることによりアミド基に導入でき、接触水素化により除去できる。アルコキシメチル、トリアルキル/アリールシリルおよびトリアルキル/アリールシリルオキシメチル基は、アミドと適切なクロリドを反応させることにより導入でき、酸により除去できる; またはシリル含有基の場合はフッ化物イオンにより除去できる。アルコキシフェニルおよびアルコキシベンジル基は、適宜なハロゲン化物を用いるアリール化またはアルキル化により導入し、硝酸アンモニウムセシウムを用いる酸化により除去するのが好都合である。最後にアルク-1-エニル基は、そのアミドと適宜なアルデヒドの反応により導入でき、酸により除去できる。

## 【0122】

本発明はまた、糖尿病と肥満症の共処置(combined treatment)のためのGLK活性化薬の使用に関する。GLKおよびGLKRPならびにK<sub>ATP</sub>チャンネルは、エネルギーバランスの調節および摂食の制御において重要な脳領域である視床下部のニューロンに発現する[14-18]。これらのニューロンは食欲増進性(corrective)および食欲抑制性(anorective)の神経ペプチドを発現することが示されており[15, 19, 20]、視床下部内のグルコース感知ニューロンであり、周囲のグルコース濃度変化により抑制され、または興奮すると推定されている[17, 19, 21, 22]。遺伝的および実験的に誘発された多様な肥満症モデルにおいて、これらのニューロンがグルコース濃度変化を感知する能力が欠損している[23-28]。グルコキナーゼの競合阻害薬であるグルコース類似体を脳室内(icv)注入すると、痩せたラットにおける摂食が刺激される[29, 30]。これに対し、グルコースを脳室内注入すると、摂食が抑制される[31]。このように低分子のGLK活性化薬は、GLKに対する中枢作用により摂食および体重増加を低下させる可能性がある。したがってGLK活性化薬は、糖尿病のほか肥満症を含めた摂食障害の処置療法用として有用であろう。視床下部作用は、Ⅱ型糖尿病の処置に関して、肝臓および/または脾臓においてグルコース恒常性

10

20

30

40

50

を正常化する作用をもつ同じ化合物の作用に対して、相加的または相乗的であろう。したがって G L K / G L K R P 系を潜在的 "Diabetes" ターゲット (糖尿病と肥満症の両方において有益) と言うことができる。

【0123】

したがって本発明の第2態様においては、糖尿病と肥満症の共治療または共予防のための医薬の製造における、G L K 活性化薬の使用が提供される。

本発明の第2態様の他の観点によれば、温血動物において糖尿病と肥満症を共処置する方法であって、療法有効量の G L K 活性化薬、またはその医薬的に許容できる塩、プロドラングもしくは溶媒和物を投与することを含む方法が提供される。

【0124】

本発明の第2態様の他の観点によれば、温血動物において糖尿病と肥満症を共処置するための医薬組成物であって、G L K 活性化薬、またはその医薬的に許容できる塩、プロドラングもしくは溶媒和物を、医薬的に許容できる希釈剤またはキャリヤーと混合したものを持む医薬組成物が提供される。

【0125】

本発明の第2態様の他の観点によれば、糖尿病と肥満症の治療または予防のための医薬の製造における G L K 活性化薬の使用が提供され、この G L K 活性化薬は前記式 (I) の化合物である。

【0126】

本発明の第2態様の他の観点によれば、温血動物において糖尿病と肥満症を共処置する方法であって、療法有効量の G L K 活性化薬、またはその医薬的に許容できる塩、プロドラングもしくは溶媒和物を投与することを含む方法が提供され、この G L K 活性化薬は前記式 (I) の化合物である。

【0127】

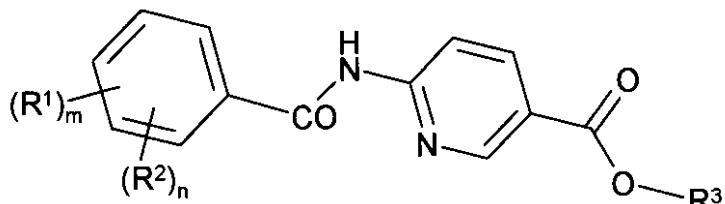
本発明の第2態様の他の観点によれば、温血動物において糖尿病と肥満症を共処置するための医薬組成物であって、G L K 活性化薬、またはその医薬的に許容できる塩、プロドラングもしくは溶媒和物を、医薬的に許容できる希釈剤またはキャリヤーと混合したものを持む医薬組成物が提供され、この G L K 活性化薬は前記式 (I) の化合物である。

【0128】

本発明の第2態様の他の観点によれば、糖尿病と肥満症の治療または予防のための医薬の製造における G L K 活性化薬の使用が提供され、この G L K 活性化薬は下記式 (IV) の化合物である：

【0129】

【化28】



10

20

30

40

式 (IV)

【0130】

[式中：

m は、0、1 または 2 であり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

かつ  $n + m > 0$  であり；

各  $R^1$  は、独立して下記のものから選択され：  $OH$ 、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ 、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$  アルキル、 $-N-ジ-(C_{1-4}$  アルキル)、 $CN$  またはホルミル；

50

各  $R^2$  は、基  $Y-X$  - であり；

ここで各  $X$  は、独立して下記のものから選択されるリンカーであり：

-0-Z-、-0-Z-0-Z-、-C(O)O-Z-、-OC(O)-Z-、-S-Z-、-SO-Z-、-SO<sub>2</sub>-Z-、  
 $-N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)SO_2-Z-$ 、 $-SO_2N(R^6)-Z-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-C-C-Z-$ 、  
 $-N(R^6)CO-Z-$ 、 $-CON(R^6)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)S(O)_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)C(O)-Z-$ 、  
 $-C(O)-Z-$  または直接結合；

各  $Z$  は、独立して直接結合または式  $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$  の基であり；

各  $Y$  は、独立してアリール- $Z^1$ -、ヘテロサイクリル- $Z^1$ -、 $C_{3-7}$  シクロアルキル- $Z^1$ -、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルまたは  $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$  から選択され；各  $Y$  は、独立して最高 3 個の  $R^4$  基で置換されていてもよく；

10

各  $R^4$  は、独立してハロ、 $-CH_3-aF_a$ 、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-OC_{1-6}$  アルキル、 $-C00H$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$  アルキル、OH、またはフェニル、または  $R^5-X^1$  から選択され；ここで  $X^1$  は独立して前記  $X$  において定めたものであり； $R^5$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_3-aF_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロサイクリルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルから選択され； $R^5$  はハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_3-aF_a$ 、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、COOH または  $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく； $R^5$  中のフェニル、ナフチルまたはヘテロサイクリル環はそれぞれ、ハロ、 $CH_3-aF_a$ 、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-OC_{1-6}$  アルキル、COOH、 $-C(O)OC_{1-6}$  アルキルまたは OH で置換されていてもよく；

各  $Z^1$  は、独立して直接結合または式  $-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$  の基であり；

20

$R^3$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R^6$  は、独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{2-4}$  アルキル- $0-C_{1-4}$  アルキルから選択され；

各  $a$  は、独立して 1、2 または 3 であり；

$p$  は、0 ~ 2 の整数であり；

$q$  は、0 ~ 2 の整数であり；

かつ  $p + q < 4$  である】。

### 【0131】

本発明の第 2 様の他の観点によれば、温血動物において糖尿病と肥満症を共処置する方法であって、療法有効量の GLK 活性化薬、またはその医薬的に許容できる塩、プロドラングもしくは溶媒和物を投与することを含む方法が提供され、この GLK 活性化薬は式 (IV) の化合物である。

30

### 【0132】

本発明の第 2 様の他の観点によれば、温血動物において糖尿病と肥満症を共処置するための医薬組成物であって、GLK 活性化薬、またはその医薬的に許容できる塩、プロドラングもしくは溶媒和物を、医薬的に許容できる希釈剤またはキャリヤーと混合したものを含む医薬組成物が提供され、この GLK 活性化薬は式 (IV) の化合物である。

### 【0133】

GLK 活性化薬の他の例は、国際特許出願公開 WO 00/58293、WO 01/44216、WO 01/83465、WO 01/83478、WO 01/85706、WO 01/85707、WO 02/08209 および WO 02/14312 に記載されている。これらの国際特許出願の内容を本明細書に援用する。

40

### 【0134】

本発明の第 2 様の他の観点によれば、糖尿病と肥満症の治療または予防のための医薬の製造における GLK 活性化薬の使用が提供され、この GLK 活性化薬は前記国際特許出願に例示された化合物または前記国際特許出願の範囲に含まれる化合物である。

### 【0135】

本発明の第 2 様の他の観点によれば、温血動物において糖尿病と肥満症を共処置する方法であって、療法有効量の GLK 活性化薬、またはその医薬的に許容できる塩、プロドラングもしくは溶媒和物を投与することを含む方法が提供され、この GLK 活性化薬は前記国際特許出願に例示された化合物または前記国際特許出願の範囲に含まれる化合物である。

50

## 【0136】

本発明の第2態様の他の観点によれば、温血動物において糖尿病と肥満症を共処置するための医薬組成物であって、GLK活性化薬、またはその医薬的に許容できる塩、プロドラングもしくは溶媒和物を、医薬的に許容できる希釈剤またはキャリヤーと混合したものを含む医薬組成物が提供され、このGLK活性化薬は前記国際特許出願に例示された化合物または前記国際特許出願の範囲に含まれる化合物である。

## 【0137】

糖尿病と肥満症の共処置に有用な化合物の同定は本発明の対象である。これらの特性は、たとえば下記により評価できる：摂食量、摂食関連行動（たとえば摂食、毛づくろい、身体活動、休養）および体重の変化を、個別に、または血漿中もしくは血液中のグルコースもしくはインスリンの濃度と一緒に、経口グルコース負荷／食物を伴うか、または伴わずに、ob／obマウス、db／dbマウス、脂肪糖（Fatty Zucker）ラット、糖糖尿病（Zucker diabetic）ラット（ZDF）、ストレプトゾトシン処理ラットもしくはマウス、または食餌誘発性肥満マウスもしくはラットなど多様な動物モデルにおいて [Sima & Shafir, 2001, *Animal Models of Diabetes, A Primer* (Harwood Academic Publishers、オランダ)に記載]、またはストレプトゾトシン処理および高脂肪飼料の給餌により糖尿病にした動物の脳への直接グルコース投与により処置した動物において（Metabolism 49: 1390-4, 2000）測定する。

## 【0138】

GLK活性化薬を単独で、または1種類以上の追加療法と併用して、糖尿病と肥満症の共処置に使用できる。そのような併用療法は、処置の各要素を同時、逐次または別個に施すことにより達成できる。同時処置は、単一錠剤または別個の錠剤によるものであってよい。併用療法に使用できる薬剤の例には、前記において式（I）の化合物と併用できる薬物として項目1)～11)に挙げたものを含めることができる。

## 【0139】

下記の化合物（I）～（Ic）の実施例は説明のためのものであって、本発明の範囲を限定するためのものではない。例示した各化合物は本発明の具体的な独立した態様を表わす。限定ではない下記の実施例において、別途明記しない限り以下のとおりである：

(i) 蒸発は真空中での回転蒸発により行い、仕上げ処理は乾燥剤などの残留固体を除去した後、濾過により行った；

(ii) 操作は室温で、すなわち18～25で、不活性ガス、たとえばアルゴンまたは窒素の雰囲気下に行った；

(iii) 収率は説明のために示したにすぎず、必ずしも達成可能な最大ではない；

(iv) 式（I）の最終生成物の構造を核（一般にプロトン）磁気共鳴（NMR）および質量分析法により確認した；プロトン核磁気共鳴化学シフト値をデルタ尺度で測定し、ピーク多重度を下記のように示す：s，一重線；d，二重線；t，三重線；m，多重線；b，幅広い；q，四重線；quint，五重線；

(v) 一般に中間体は完全に特性解明したわけではなく、純度は薄層クロマトグラフィー（TLC）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、赤外（IR）またはNMR分析により評価した；

(vi) クロマトグラフィーはシリカ（Merck Silica gel 60, 0.040～0.063 mm, 230～400メッシュ）上で行った；

(vii) Biotageカートリッジとは、Biotageポンプおよびフラクションコレクターシステムにより溶離する充填済みシリカカートリッジ（40g～400g）（Biotage UK Ltd、英国ハートフォードシャー州ハートフォード）を表わす。

## 【0140】

実施例A

反応経路1：6-（E-3-フェノキシ-フェニル）-ビニル）-ニコチン酸の製造

## 【0141】

## 【化29】

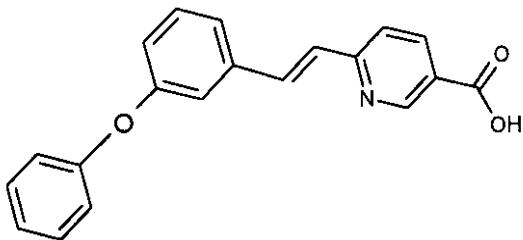
10

20

30

40

50



## 【0142】

6-メチルニコチン酸(151 mg, 1 mmol)、無水酢酸(541 mg, 5.3 mmol)および酢酸(52 mg, 0.87 mmol)の混合物に、3-(ヒドロキシベンジル)ベンズアルデヒド(201 mg, 1.01 mmol)を添加した。反応物を120℃に24時間加熱し、次いで室温に冷却した後、酢酸エチル(5 mL)および水(5 mL)を添加した。2相混合物を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)で洗浄した。次いで、シリカゲルに吸着させた硫酸マグネシウムを通して有機相を濾過し、真空濃縮した。粗生成物をKieselgel 60上、イソヘキサン中10~40%酢酸エチルの勾配で溶離してクロマトグラフィー処理し、生成物を白色固体として得た(162 mg, 収率49%)；MS [M+H]<sup>+</sup> 332。

## 【0143】

前工程からの生成物(162 mg)をTHF(2.5 mL)と1M NaOH水溶液(1.25 mL)の混合物に溶解し、次いで60℃に2時間加熱した。反応物を一夜かけて室温に放冷し、次いで真空濃縮してTHFを除去した。1N HCl水溶液を添加して6-(E-3-フェノキシ-フェニル)-ビニル)-ニコチン酸を沈殿させ、これを濾過により単離して白色固体として得た(117 mg, 収率76%)；<sup>1</sup>H NMR d (d<sup>6</sup>-DMSO) 6.95-7.85 (12H, m), 8.25 (1H, d), 9.05 (1H, d), 13.30 (1H, br, s)；MS [M+H]<sup>+</sup> 318。

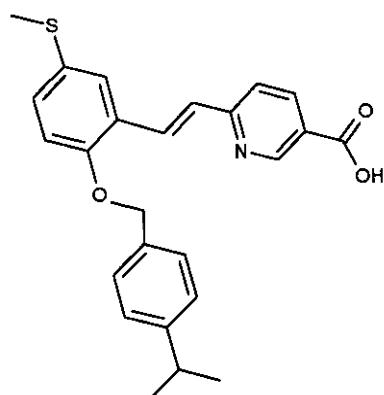
## 【0144】

実施例B

反応経路2：6-(E-2-[(2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)-5-メチルスルファニルフェニル)-ビニル]-ニコチン酸の製造

## 【0145】

## 【化30】



## 【0146】

水素化ナトリウム(160 mg, 鉛油中60% w/w, 4 mmol)を、4-イソプロピルベンジルクロリド(350 μL, 2.1 mmol)および6-[(E-2-[(2-hydroxy-5-methylsulfonyl)phenyl]-5-メチルスルファニルフェニル)-ビニル]-ニコチン酸メチルエステル(600 mg, 2 mmol)をDMF(20 mL)中に含有する溶液に添加した。混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をTHF(10 mL)に溶解した。メタノール(4 mL)および水酸化ナトリウム水溶液(4 mL, 1M)を添加し、溶液を室温で5時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した後、水(10 mL)に溶解した。この溶液を塩酸(1M)で酸性にし、生じた沈殿を濾過により単離し、水で洗浄し、真空乾燥した。生成物を黄色固体として得た(880 mg, 定量的)；<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.2 (1H, s), 9.01 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.04 (1H, d), 7.66 (1H, d),

10

20

30

40

50

7.53 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.39 (2H, d), 7.29-7.20 (3H, m), 7.11 (1H, d), 5.18 (4H, s), 2.87 (1H, septet), 2.51 (3Hおよび残留DMSO-d<sub>5</sub>, s)および1.19 (6H, d); <sup>m</sup>/z (LCMS) (ESI+) 420 (MH<sup>+</sup>); (ESI-) 418 (M-H)。

## 【0147】

## 実施例C

## 反応経路2: 6-[E-2-(-2-ヒドロキシ-5-メチルスルファニルフェニル)-ビニル]-ニコチン酸メチルエステルの製造

ナトリウムメトキシド(2.29 g, 42.4 mmol)を、6-[E-2-(-2-アセトキシ-5-メチルスルファニルフェニル)-ビニル]-ニコチン酸メチルエステル(13.26g, 38.55 mmol)の、メタノール(200 mL)中における懸濁液に添加した。混合物を60に3時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、水を添加し、次いで溶液を酸性にするのに十分な塩酸(1M)を添加した。生じた沈殿を濾過により単離し、水で洗浄し、真空乾燥した。この操作により生成物を黄色固体として得た(8.8g, 76%); <sup>m</sup>/z (LCMS) (ESI+) 302 (MH<sup>+</sup>); (ESI-) 300 (M-H)。

## 【0148】

## 実施例D

## 反応経路2: 6-[E-2-(-2-アセトキシ-5-メチルスルファニルフェニル)-ビニル]-ニコチン酸メチルエステルの製造

2-ヒドロキシ-5-メチルスルファニルベンズアルデヒド(5.05 g, 30 mmol)を無水酢酸(8 mL)に溶解した。6-メチルニコチン酸メチル(4.54 g, 30 mmol)および酢酸(1.7 mL, 30 mmol)を添加した。混合物を120に加熱し、18時間攪拌した。混合物を室温に放冷した後、水(200 mL)に注入した。水性混合物を酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液をブライインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮すると褐色固体が得られた。この物質をエタノールで摩碎処理して、6-[E-2-(-2-アセトキシ-5-メチルスルファニルフェニル)-ビニル]-ニコチン酸メチルエステルを無色固体として得た(7.33 g, 71%); <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.06 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 7.77-7.68 (3H, m), 7.50 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.15 (1H, d), 3.86 (3H, s), 2.55 (3H, s)および2.36 (3H, s); <sup>m</sup>/z (ESI+) 344 (MH<sup>+</sup>)。

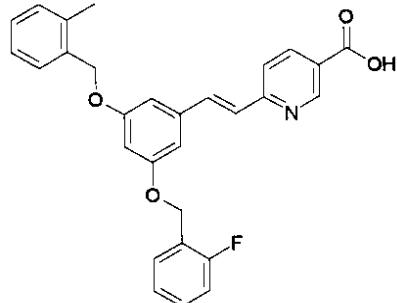
## 【0149】

## 実施例E

## 反応経路3: 下記化合物の製造:

## 【0150】

## 【化31】



## 【0151】

化合物(a) (260mg 0.69mm)を、炭酸カリウム(286mg 2.07mm)、ヨウ化カリウム(触媒量)および2-メチルベンジルブロミド(0.101mL 0.76mm)と共に、ジメチルホルムアミド中、60で一夜攪拌した。

## 【0152】

化合物(a)

## 【0153】

## 【化32】

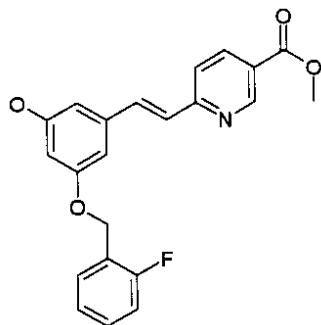
10

20

30

40

50



## 【0154】

10

水(5ml)を冷反応物に添加し、混合物を濾過し、水で十分に洗浄し、室温で真空乾燥した。混合物をbondeluteクロマトグラフィーにより、20%酢酸エチル/イソヘキサンで溶離して精製した。このカラムからの生成物を2N水酸化ナトリウム(1.725ml 3.45mm)と共に、テトラヒドロフラン(4ml)、メチルアルコール(2ml)および水(2ml)中、室温で3時間攪拌した。次いで混合物を蒸発乾固し、水で希釈し、2N塩酸で酸性にすると沈殿が生じた。この沈殿を濾別し、水で十分に洗浄し、室温で真空乾燥して、生成物を得た(270mg 83.4%) ; Nmr  $\delta$   $\text{CDMSO-}d_6$  (d) 2.34 (3H s), 5.11-5.23 (4H d) 6.72 (1H s) 7.05 (2H s) 7.15-7.35 (5H m) 7.4-7.5 (3H m) 7.55-7.65 (2H m) 7.68-7.78 (1H d) 8.18-8.23 (1H d) 9.03 (1H s) ; M.S. -  $MH^+$  470。

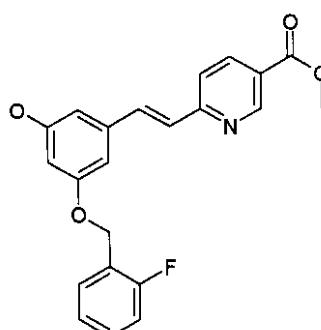
## 【0155】

20

実施例F反応経路3：下記化合物の製造：

## 【0156】

## 【化33】



30

## 【0157】

化合物(b) (9.65g 35.61mm)を、2-フルオロベンジルプロミド(4.29ml 35.61mm)、炭酸カリウム(14.74g 106.83mm)、ヨウ化カリウム(1.0g, 6mm, 触媒量)と共に、ジメチルホルムアミド(40ml)中で攪拌した。

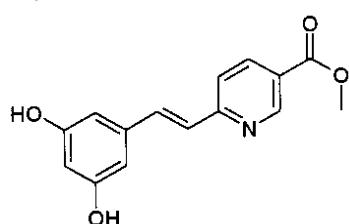
## 【0158】

40

化合物(b)

## 【0159】

## 【化34】



## 【0160】

50

冷後、混合物を水に注入し、酢酸エチル中へ抽出した。有機抽出液を合わせて硫酸マグネ

シウムで乾燥させ、濾過および蒸発させると、粗生成物が得られた。シリカ上、0.6%メタノール/塩化メチレン、続いて10%メタノール/塩化メチレンを用いるクロマトグラフィーにより、純粋な生成物を得た(1.89g 14%) ; M.S.  $MH^+$  380。

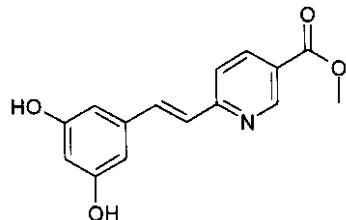
## 【0161】

## 実施例G

## 反応経路3：下記化合物の製造：

## 【0162】

## 【化35】



10

## 【0163】

上記構造式のジアセチル誘導体(15.36g 43mm)を、室温で4Nナトリウムメトキシド(9.8ml 43mm)と共に、テトラヒドロフラン(10ml)およびメタノール(10ml)中、1時間攪拌した。混合物を蒸発させ、水で希釈し、塩酸で酸性にした。生じた沈殿を濾別し、水で洗浄し、50℃で真空乾燥して、生成物を得た(11.2g 96.1%) ; MS  $MH^+$  272。

20

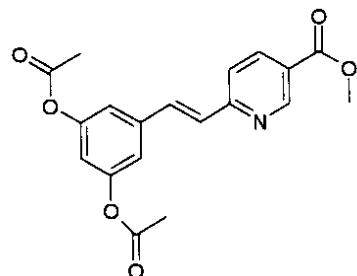
## 【0164】

## 実施例H

## 反応経路3：下記化合物の製造：

## 【0165】

## 【化36】



30

## 【0166】

3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド(10.0g 72.46mm)を、6-メチルニコチン酸メチル(10.94g 72.46mm)と共に、酢酸(3.7ml 65mm)および無水酢酸(37ml 0.39m)中、120℃で一夜攪拌した。冷後、褐色の固体混合物を酢酸エチルで希釈した。不溶性物質を濾別し、酢酸エチルで洗浄して生成物を得た(15.36g)。残りの有機可溶分を水で洗浄し、次いで炭酸水素ナトリウムに添加し、固体を濾別し、水で洗浄し、真空乾燥した(1.78g)。両方の固体は同一であったので、合わせて最終生成物を得た(17.14g 66.6%) ; MS  $MH^+$  356。

40

## 【0167】

## 実施例I

## 反応経路4：6-(E-2-[2-(2-ベンジルオキシ)-5-メチルスルファニルフェニル]-ビニル)-ニコチン酸メチルスルホンアミドの製造

化合物(c)(100mg)の、ジクロロメタン(10ml)中における懸濁液に、メタンスルホンアミド(38mg)、4-ジメチルアミノピリジン(130mg)、次いで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(102mg)を添加した。混合物を周囲温度で20時間攪拌した。ジクロロメタン(20ml)で希釈し、2M塩酸(10ml)、ブライン(15ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発性物質を蒸発除去して表題生成物を固体として

50

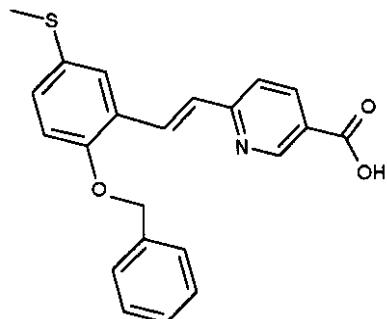
得た(112mg) ;  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.48 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.25 (m, 1H+ $\text{CDCl}_3$ ), 7.33-7.48 (m, 7H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.26 (s, 1H) ; MS ES $^+$  455.13 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

## 【0168】

化合物(c)

## 【0169】

## 【化37】



10

## 【0170】

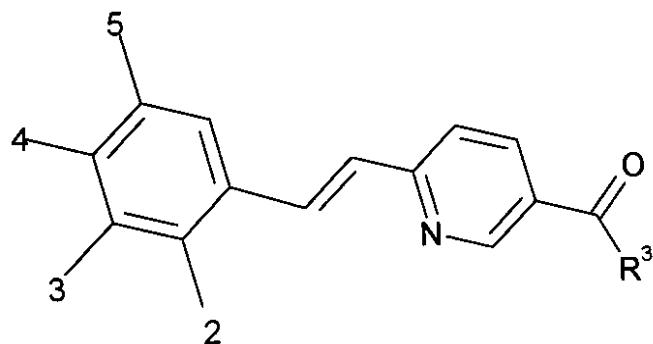
## 実施例J

前記のものと同様な方法で、表1に挙げた化合物J<sub>1-127</sub>を製造した。表2に、表1に挙げた化合物について親化合物の分子量、質量分析データおよび合成経路を示す。

20

## 【0171】

## 【化38】



30

## 【0172】

化合物1～114においてR<sup>3</sup>はOHであり；化合物115～123においてR<sup>3</sup>はメトキシであり；化合物124においてR<sup>3</sup>はメチルスルホニルアミノであり；化合物125においてR<sup>3</sup>はメトキシアミノであり；化合物126～127においてR<sup>3</sup>は2-ヒドロキシエチルアミドである。

## 【0173】

化合物2は実施例Aの生成物に対応する。化合物36は実施例Bの生成物に対応する。化合物101は実施例Eの生成物に対応する。化合物124は実施例Iの生成物に対応する。

40

## 【0174】

## 【表1】

表 1

化合物 No.	2	3	4	5
1	H	メチルチオ	H	H
2	H	フェノキシ	H	H
3	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>
4	H	ベンジルオキシ	H	H
5	OH	Br	H	Br
6	4-クロロフェニルチオ	H	H	NO <sub>2</sub>
7	4-メチルフェニルチオ	H	H	NO <sub>2</sub>
8	クロロ	H	H	エトキシ
9	クロロ	H	H	クロロ
10	クロロ	H	H	CF <sub>3</sub>
11	H	H	(5-t-ブチル)-チ アゾール-2-イル	H
12	H	(4-t-ブチル)-フェノキシ	H	H
13	ブロモ	H	H	OMe
14	ブロモ	H	H	OEt
15	1-モルホリノ	H	H	NO <sub>2</sub>
16	3-トリフルオロメ チル-フェノキシ	H	H	NO <sub>2</sub>
17	メトキシ	H	H	SMe
18	4-フルオロベンジ ルオキシ	H	H	SMe
19	4-メトキシベンジ ルオキシ	H	H	SMe
20	OH	H	H	SMe
21	OH	H	H	OMe
22	アリルオキシ	H	H	SMe
23	シクロプロピルメ トキシ	H	H	SMe
24	O-3-ペンチル	H	H	SMe
25	ベンジルオキシ	H	H	OMe
26	ベンジルオキシ	H	H	SMe
27	H	4-フルオロフェニル	H	H

10

20

30

40

【0175】

【表2】

化合物 No	2	3	4	5
28	H	4-クロロフェノキシ	H	H
29	H	OMe	H	OMe
30	H	4-メトキシフェノキシ	H	H
31	フルオロ	H	H	トリフルオロメチル
32	4-クロロフェニルチオ	H	H	H
33	3-カルボキシベンジルオキシ	H	H	SMe
34	4-カルボキシベンジルオキシ	H	H	SMe
35	3-ニトロベンジルオキシ	H	H	SMe
36	4-イソプロピルベンジルオキシ	H	H	SMe
37	4-メチルスルホニルベンジルオキシ	H	H	SMe
38	3,5-ジフルオロベンジルオキシ	H	H	SMe
39	4-ビニルベンジルオキシ	H	H	SMe
40	2,4-ジフルオロベンジルオキシ	H	H	SMe
41	3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンジルオキシ	H	H	SMe
42	3-トリフルオロメチルベンジルオキシ	H	H	SMe
43	3,4-メチレンジオキシ-ベンジルオキシ	H	H	SMe
44	3-フルオルベンジルオキシ	H	H	SMe
45	2-メチルベンジルオキシ	H	H	SMe
46	3-メチルベンジルオキシ	H	H	SMe
47	2-フルオルベンジルオキシ	H	H	SMe
48	4-ブロモベンジルオキシ	H	H	SMe
49	4-メチルベンジルオキシ	H	H	SMe
50	3-メトキシベンジルオキシ	H	H	SMe
51	3,4-ジフルオロベンジルオキシ	H	H	SMe
52	3-カルボキシベンジルオキシ	H	H	H

10

20

30

40

【0176】

【表3】

化合物 No	2	3	4	5
53	3,5-ジフルオロベ ンジルオキシ	H	H	H
54	2-シアノベンジル オキシ	H	H	H
55	2-メチルベンジルオキシ	H	H	H
56	2,4-ジフルオロベ ンジルオキシ	H	H	H
57	3-トリフルオロメチ ル-ベンジルオキシ	H	H	H
58	2,5-ジフルオロベ ンジルオキシ	H	H	H
59	3,4-メチレンジオ キシ-ベンジル オキシ	H	H	H
60	3-フルオルベンジルオキシ	H	H	H
61	2-フルオルベンジルオキシ	H	H	H
62	4-フルオルベンジルオキシ	H	H	H
63	3-メトキシベンジ ルオキシ	H	H	H
64	3-フェニルアリルオキシ	H	H	SMe
65	3-フェニルプロポキシ	H	H	SMe
66	シクロヘキシル- メトキシ	H	H	SMe
67	2-N-メチル ピロリジノ- 2-エトキシ	H	H	SMe
68	2-(4-ブロモ フェノキシ) -エトキシ	H	H	SMe
69	2-ヒドロキシ-2-ト リフルオロメチル- エトキシ	H	H	SMe
70	4-(3,5-ジメチルイ ソオキソゾロ)-メ トキシ	H	H	SMe
71	2-(2-1,3-ジアゾロ)- エトキシ	H	H	SMe
72	2-カルボキシフラ ノ-メトキシ	H	H	SMe

10

20

30

40

【0177】

【表4】

化合物 No	2	3	4	5
73	H	2-クロロベンジルオキシ	H	H
74	ベンジルオキシ	H	H	2-メトキシ-エトキシ
75	2-メチルベンジル オキシ	H	H	2-メトキシ-エトキシ
76	ベンジルオキシ	H	H	トリフルオロ-メトキシ
77	3-メチルベンジル オキシ	H	H	トリフルオロ-メトキシ
78	ヒドロキシ	H	H	t-ブチル
79	3-(5-メチル) イソオキサゾロ- メトキシ	H	H	SMe
80	2-フラノメトキシ	H	H	SMe
81	3-ピリドメトキシ	H	H	SMe
82	2-チオフェノメト キシ	H	H	SMe
83	3-チオフェノメト キシ	H	H	SMe
84	ベンジルオキシ	H	H	2-シアノ-ベ ンジルオキシ
85	4-フェニルカルバ モイル-ベンジル オキシ	H	H	SMe
86	4-カルバモイル- ベンジルオキシ	H	H	SMe
87	4-ベンゾイル- ベンジルオキシ	H	H	SMe
88	4-スルファモイル- ベンジルオキシ	H	H	SMe
89	4-カルボキシメチ ル-ベンジルオキシ	H	H	SMe
90	4-(2-メチルカルボ キシ)-フェニル ベンジルオキシ	H	H	SMe
91	4-カルボキシ メトキシ-ベンジル オキシ	H	H	SMe
92	4-シアノベンジルオキシ	H	H	SMe

10

20

30

40

【0178】

【表5】

化合物 No	2	3	4	5
93	4-ニトロベンジルシアノ	H	H	SMe
94	H	2-シアノベンジル オキシ	H	2-シアノ-ベ ンジルオキシ
95	H	2-フルオロベンジル オキシ	H	2-フルオロ -ベンジル オキシ
96	H	2-クロロベンジル オキシ	H	2-クロロ-ベ ンジルオキシ
97	H	3-(5-メチル)イソオキ サゾリル-メトキシ	H	3-(5-メチ ル)-イソオ キサゾリル -メトキシ
98	H	2-[2-メチルチアゾール -4-イル]エトキシ	H	2-[4-(2-メ チル)-チア ゾリル]エ トキシ
99	H	ベンジルオキシ	H	2-フルオロ- ベンジルオキシ
100	H	2-クロロベンジル オキシ	H	2-フルオロ- ベンジルオキシ
101	H	2-メチルベンジル オキシ	H	2-フルオロ- ベンジルオキシ
102	H	2-シアノベンジル オキシ	H	2-フルオロ- ベンジルオキシ
103	H	2-トリフルオロメチル- ベンジルオキシ	H	2-フルオロ- ベンジルオキシ
104	H	2-トリフルオロメトキ シ-ベンジルオキシ	H	2-フルオロ- ベンジルオキシ
105	H	2-メトキシベンジル オキシ	H	2-フルオロ- ベンジルオキシ
106	H	2-[2-メチルチアゾール -4-イル]エトキシ	H	イソプロボ キシ
107	H	2-[2-メチルチアゾール -4-イル]エトキシ	H	2-ピリジル -メトキシ
108	H	5-メチルイソオキサゾ ール-3-イル-メトキシ	H	イソプロボ キシ
109	H	5-メチルイソオキサゾ ール-3-イル-メトキシ	H	2-メチル- ベンジルオ キシ

10

20

30

40

【0179】

【表6】

化合物 No	2	3	4	5
110	H	5-メチルイソオキサゾール-3-イル-メトキシ	H	4-(2-メチル)-チアゾリル-メトキシ
111	H	2-[4-メチルチアゾール-5-イル]エトキシ	H	2-メチル-ベンジルオキシ
112	H	2-[4-メチルチアゾール-5-イル]-エトキシ	H	3-(5-メチル)-イソオキサゾリル-メトキシ
113	4-イソプロピルベンジルオキシ	H	H	メチル-スルホキシ
114	ベンジルオキシ	H	H	メチル-スルホニル
115	エチルチオ	メトキシ	H	H
116	ヒドロキシ	H	H	メチルチオ
117	H	2-クロロベンジルオキシ	H	H
118	H	2-[4-メチルチアゾール-5-イル]エトキシ	H	イソプロポキシ
119	H	2-[4-メチルチアゾール-5-イル]-エトキシ	H	2-ピリジル-メトキシ
120	H	5-メチルイソオキサゾール-3-イル-メトキシ	H	イソプロポキシ
121	H	5-メチルイソオキサゾール-3-イル-メトキシ	H	2-メチル-ベンジルオキシ
122	H	5-メチルイソオキサゾール-3-イル-メトキシ	H	2-[4-(2-メチル)-チアゾリル]-エトキシ
123	H	2-[4-メチルチアゾール-5-イル]-エトキシ	H	2-メチル-ベンジルオキシ
124	ベンジルオキシ	H	H	メチルチオ
125	ベンジルオキシ	H	H	メチルチオ
126	ベンジルオキシ	H	H	ブロモ
127	ベンジルオキシ	H	H	メチルチオ

10

20

30

40

【0180】

【表7】

表 2

化合物 No.	親 分子量	質量分析 (+ve / -ve)	合成経路
1	271.34	272,	1
2	317.35	318,	1
3	361.25	362,	1
4	331.37	332,	1
5	399.04	398,400,40 2,	1
6	412.85	411,413	1
7	392.44	391,393	1
8	303.75	302,304	1
9	294.14	295,293	1
10	327.69	326,328	1
11	364.47	365,363	1
12	373.46	374,372	1
13	334.17	334,336	1
14	348.2	348,350	1
15	355.35	354,356	1
16	430.34	431,	1
17	301.37	302,300	2
18	395.46	396,394	2
19	407.49	408,406	2
20	287.34	288,286	2
21	271.28	272,270	2
22	327.41	328,	2
23	341.43	342,	2
24	357.48	358,	2
25	361.4	362,360	2
26	377.47	378,376	2
27	319.34	320,318	2
28	351.79	352,350	2
29	285.3	286,284	2
30	347.37	348,346	2
31	311.24	312,310	2
32	367.86	368,366	2
33	421.48	422,	2
34	421.48	422,420	2
35	422.46	423,421	2
36	419.55	420,418	2
37	455.56	456,454	2
38	413.45	414,412	2
39	403.5	404,402	2
40	413.45	414,412	2
41	463.45	464,462	2
42	445.46	446,444	2

10

20

30

40

化合物 No.	親 分子量	質量分析 (+ve / -ve)	合成経路
43	421.48	422,420	2
44	395.46	396,394	2
45	391.49	392,390	2
46	391.49	392,390	2
47	395.46	396,394	2
48	456.36	456,458,45 4,456	2
49	391.49	392,390	2
50	407.49	408,406	2
51	413.45	414,412	2
52	375.38	376,374	2
53	367.36	368,366	2
54	356.38	357,355	2
55	345.4	346,344	2
56	367.36	368,366	2
57	399.37	400,398	2
58	367.36	368,366	2
59	375.38	376,374	2
60	349.36	350,348	2
61	349.36	350,348	2
62	349.36	350,348	2
63	361.4	362,360	2
64	403.5	404,402	2
65	405.52	406,404	2
66	383.51	384,382	2
67	398.53	399,397	2
68	486.39	486,488,48 4,486	2
69	399.39	400,398	2
70	396.47	397,395	2
71	387.46	388,386	2
72	411.44	412,410	2
73	365.82	366,	2
74	405.45	406	2
75	419.48	420	2
76	415.37	416	2
77	429.4	430	2
78	297.36	298,296	2
79	382.44	383,	2
80	367.43	368,	2
81	378.45	379,	2
82	383.49	384,	2
83	383.49	384,	2
84	462.51	463	2

10

20

30

40

【0 1 8 2】

【表 9】

50

化合物 No.	親 分子量	質量分析 (+ve / -ve)	合成経路
85	496.59	497	2
86	420.49	421	2
87	481.57	482	2
88	456.54	457	2
89	435.5	436	2
90	511.6	512	2
91	451.5	452	2
92	402.48	403	2
93	422.46	423	2
94	487.52	488	2
95	473.48	474,	2
96	506.39	506,	2
97	447.45	448,446	2
98	507.63	508,	2
99	455.49	456,454	3
100	489.94	490,492,48 8,490	3
101	469.52	470,68	3
102	480.5	481,479	3
103	523.49	524,522	3
104	539.49	540,538	3
105	485.52	486,484	3
106	424.52	425,423	3
107	473.55	474,472	3
108	394.43	395,393	3
109	456.5	457,455	3
110	463.52	464,462	3
111	486.59	487,485	3
112	477.54	478,476	3
113	435.55	434,436	5
114	409.464	,408	5
115	329.42	330,	1
116	301.37	302,300	2
117	379.85	380,	2
118	438.55	439,	3
119	487.58	488,	3
120	408.46	409,	3
121	470.53	471,469	3
122	477.54	478,476	3
123	500.62	501,499	3
124	454.57	455.13	4
125	406.51	407.12	4
126	453.339	453,	4
127	420.534	421,	4

10

20

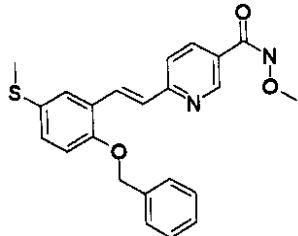
30

40

反応経路 5 : 6 - ( E - 2 - [ - 2 - ( 2 - ベンジルオキシ ) - 5 - メチルスルファニル - フェニル ] - ビニル ) - ニコチン酸 , N - メトキシアミドの製造

【0184】

【化39】



10

【0185】

6 - { ( E ) - 2 - [ 2 - ( 2 - ベンジルオキシ ) - 5 - ( メチルチオ ) フェニル ] エテニル } ニコチン酸 (82 mg, 0.22 mmol) の、 DCM (10 ml) 中における攪拌懸濁液に、 塩化オキサリル (35 mg, 0.28 mmol) および DMF (触媒量) を添加した。混合物を周囲温度で 17 時間攪拌し、揮発性物質を蒸発除去するとガムが得られた。次いでこれを DCM (10 ml) に懸濁した。塩酸メトキシアミン (37 mg, 0.44 mmol) およびトリエチルアミン (0.06 ml, 0.43 mmol) を懸濁液に添加し、得られた溶液を周囲温度で 4 時間攪拌した。次いでこれを DCM (20 ml) で希釈し、2 M 塩酸 (20 ml) 、 ブライン (20 ml) で順に洗浄し、 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。揮発性物質を蒸発除去するとガムが残留し、これをシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーにより、 DCM 中 1 ~ 2 % メタノールで溶離して精製すると油が得られた。ジエチルエーテルで摩碎処理して、 6 - ( E - 2 - [ - 2 - ( 2 - ベンジルオキシ ) - 5 - メチルスルファニル - フェニル ] - ビニル ) - ニコチン酸 , N - メトキシアミドを固体として得た (33 mg) ; NMR: <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.48 (s, 3H+DMSO), 3.72 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.30-7.53 (m, 7H), 7.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.82 (s, 1H); m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0186】

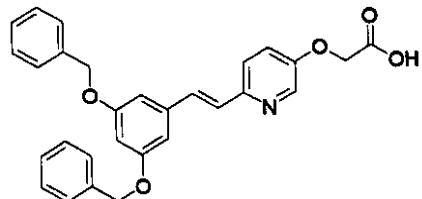
実施例 L

反応経路 6 : 6 - ( E - 2 - [ - 2 - ( 3 , 5 - ジベンジルオキシ ) - フェニル ] - ビニル ) - ピリジン - 3 - オキシ酢酸の製造

30

【0187】

【化40】



【0188】

6 - ( E - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジベンジルオキシ ) - フェニル ] - ビニル ) - ピリジン - 3 - オキシ酢酸 t - ブチルエステル (100 mg, 0.19 mmol) の、ジクロロメタン (2 ml) 中における攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を添加した。溶液を周囲温度で 6 時間攪拌した。揮発性物質を蒸発除去し、残留物をトルエンと共に沸騰すると油が得られた。これをジエチルエーテル下で摩碎処理して、表題化合物を固体として得た (72 mg) ; NMR: <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.80 (s, 2H), 5.12 (s, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.08-7.60 (m, 14H), 8.31 (s, 1H); m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>。

40

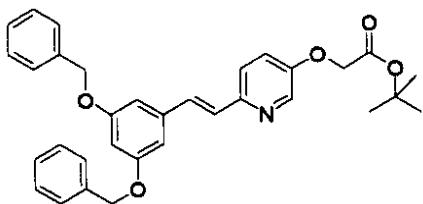
【0189】

必要な出発物質 t - ブチルエステルを下記に従って製造した :

【0190】

【化41】

50



【 0 1 9 1 】

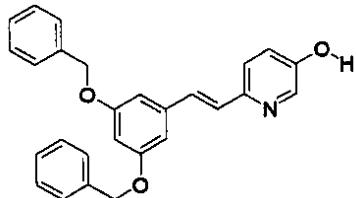
3 - ヒドロキシ - 6 - ( E - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジベンジルオキシ ) - フェニル ] - ビニル ) - ピリジン(150 mg)の、無水 THF(10 ml)中における懸濁液に、水素化ナトリウム(30mg)を周囲温度で窒素雰囲気下に添加した。反応物を20分間攪拌し、次いでブロモ酢酸 t - ブチル(0.06 ml)を添加した。反応物を30分間攪拌した後、0 に冷却し、DMF(3 ml)を添加した。次いで反応物を周囲温度に高め、水(20 ml)を添加した。水相を酢酸エチル(3回, 20 ml)で抽出し、抽出液を合わせて乾燥( $MgSO_4$ )および蒸発させると油が得られた。これを10 gのシリカBondelut上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると油が得られた。これをジエチルエーテル:ヘキサン(1:1)下で摩碎処理して、6 - ( E - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジベンジルオキシ ) - フェニル ] - ビニル ) - ピリジン - 3 - オキシ酢酸 t - ブチルエステルを固体として得た(135 mg); MS m/z 524 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[ 0 1 9 2 ]

必要な出発物質 3 - ヒドロキシピリジンを下記に従って製造した：

[ 0 1 9 3 ]

### 【化 4 2】



【 0 1 9 4 】

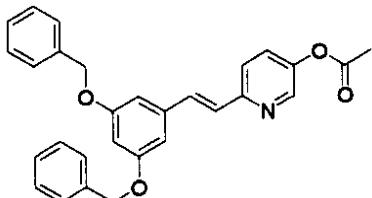
3 - アセトキシ - 6 - ( E - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジベンジルオキシ ) - フェニル ] - ビニル ) ピリジン (100 mg) の、メタノール (2 ml) 中における懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.44 ml, 0.86 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌した。過剰の 2 M 塩酸を添加した。沈殿が生じ、これを濾別し、水およびエーテルで順に洗浄し、60 で 5 時間真空乾燥して、3 - ヒドロキシ - 6 - ( E - 2 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジベンジルオキシ ) - フェニル ] - ビニル ) - ピリジンを固体として得た (82 mg) ; m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 1 9 5 】

必要な出発物質 3 - アセトキシピリジンを下記に従って製造した：

【 0 1 9 6 】

### 【化 4 3】



【 0 1 9 7 】

6 - { 2 - [ 3 , 5 - ビス ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル } ピリジン - 3 - オール (105 mg) の、無水酢酸 (0.23 ml) 中における攪拌溶液に、酢酸 (0.23 ml) を添加した。混合物を 120 度に加熱し、17 時間攪拌した。次いでこれを周囲温度に放冷し、水 (10 ml) を添加し、続いて酢酸エチル (3 回、20 ml) で抽出した。抽出液を合わせて乾燥 ( $MgSO_4$ ) および蒸発させると油が得られた。これをヘキサン下で摩碎処理して、表

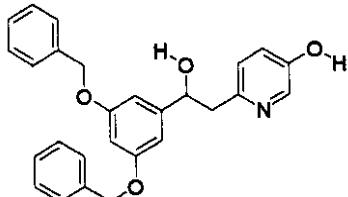
題化合物を固体として得た(80 mg) ; MS ES<sup>+</sup> 452 (M+H)<sup>+</sup>。

【0198】

必要な出発物質 6 - { 2 - [ 3 , 5 - ビス ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル } ピリジン - 3 - オールを下記に従って製造した :

【0199】

【化44】



10

【0200】

5 - { [ t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } - 2 - メチルピリジン (1.20 g) の、無水 THF (15 ml) 中における攪拌溶液に、窒素下に - 78 °C で LDA (3.22 ml) を添加し、溶液を - 78 °C で 1 時間攪拌した。次いで 3 , 5 - ジベンジルオキシ - ベンズアルデヒド (2.05 g) を THF 中の溶液として滴加し、反応混合物を 1 時間かけて周囲温度に高めた。水 (20 ml) を添加し、得られた混合物を酢酸エチル (3回, 30 ml) で抽出した。抽出液を合わせてブライン (20 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) および蒸発させるとガムが得られた。これを THF (10 ml) に溶解し、濃塩酸 (10 ml) を添加した。混合物を周囲温度で 3 時間攪拌し、0 °C に冷却し、濃アンモニア溶液で pH 8.5 にした。混合物を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (3回, 100 ml) で抽出した。抽出液を合わせて乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) および蒸発させると油が残留した。これをシリカ上での MPLC により、ヘキサン中 60 ~ 100 % 酢酸エチルで溶離して精製し、6 - { 2 - [ 3 , 5 - ビス ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル } ピリジン - 3 - オールをガラス体として得た (2.25 g) ; m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0201】

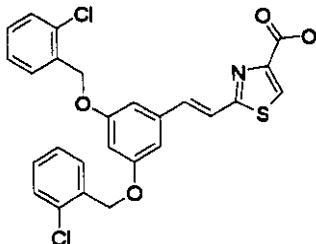
実施例 M

反応経路 7 : E 2 - { - 2 - [ 3 , 5 - ジ - ( 2 - クロロベンジルオキシ ) ] - フェニル } - ビニル - チアゾール - 4 - カルボン酸の製造

30

【0202】

【化45】



40

【0203】

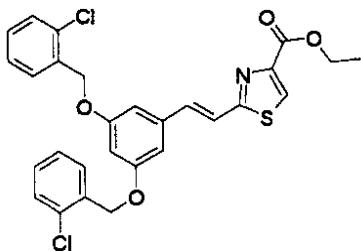
これは E 2 - { - 2 - [ 3 , 5 - ジ - ( 2 - クロロベンジルオキシ ) ] - フェニル } - ビニル - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルから、実施例 A 、反応経路 1 に記載したと同様なアルカリ加水分解により製造された。

【0204】

必要な出発物質エチルエステルを下記に従って製造した :

【0205】

【化46】



【 0 2 0 6 】

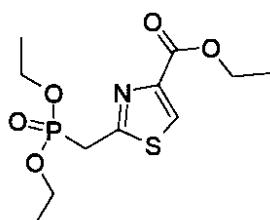
乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中の2-[ジエトキシホスホリル]メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(280mgs, 0.91mmol)を、水素化ナトリウム(40mg, 60%分散液, 1mmol)の、乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中における攪拌懸濁液に添加した。室温で半時間攪拌した後、3,5-ビス-(2-クロロベンジル)ベンズアルデヒド(420mgs 1.09mmol)の、乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中における溶液を徐々に添加した。混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、水で反応停止し、2M塩酸水溶液で酸性にした。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて乾燥( $MgSO_4$ )および蒸発させるとガムが残留した。シリカ上でのクロマトグラフィーにより、ヘキサン中20%酢酸エチルで溶離して、E-2-[2-[3,5-ジ-(2-クロロベンジルオキシ)]-フェニル]-ビニル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステルを得た(260mg); NMR:  $\delta$  (300MHz,  $DMSO-d_6$ ): 1.25-1.35(3H, t); 4.25-4.35(2H, q); 5.2(4H, s); 6.69(1H, s); 7.08(2H, s); 7.34-7.45(4H, m); 7.45-7.55(3H, m); 7.55-7.65(3H, m); 8.45(1H, m)。

〔 0 2 0 7 〕

必要な出発物質 2 - [ (ジエトキシホスホリル)メチル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルを下記に従って製造した:

〔 0 2 0 8 〕

【化 4 7】



〔 0 2 0 9 〕

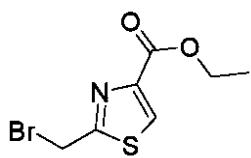
乾燥テトラヒドロフラン(2.5ml)中の2-(プロモメチル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル(460mgs, 1.85 mmol)を、亜リン酸トリエチル(2.5ml, 2.46g, 14.8 mmol)に、アルゴン下に105°の温度で滴加した。添加終了時に混合物を140°に高め、この温度に1時間保持した。次いで亜リン酸トリエチルを減圧除去し、得られた物質をクロマトグラフィー処理(シリカ、EtOAc/ヘキサン)して、2-[ジエトキシホスホリル]メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチルを得た(300 mgs)；NMR:  
<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.15-1.35 (9H, m); 3.95-4.12 (4H, m); 4.22-4.35 (2H, q); 8.43 (1H, s)。

[ 0 2 1 0 ]

必要な出発物質 2 - ( プロモメチル ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルを下記に従って製造した :

〔 0 2 1 1 〕

【化 4 8】



## 【0212】

N - ブロモスクシンイミド(0.91g, 5.1 mmol)を、2 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル(0.8g, 4.7 mmol)の四塩化炭素溶液に添加した。得られた反応混合物を、写真電球で照射しながら1時間攪拌した。反応混合物から溶媒を除去した後、得られた物質を酢酸エチルと水の間で分配した。次いで有機相を分離し、乾燥( $MgSO_4$ )および蒸発させた。シリカ上でのクロマトグラフィーにより、ヘキサン中30%酢酸エチルで溶離して、2 - (ブロモメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルを得た(490 mgs); NMR:  $^1H$  (300MHz,  $DMSO-d_6$ ): 1.20-1.38 (3H, t); 4.20-4.37 (2H, q); 5.05 (2H, s); 8.55 (1H, s)。

10

## 【0213】

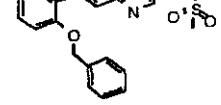
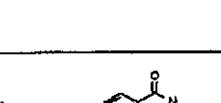
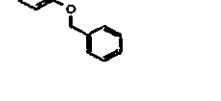
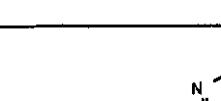
実施例N

前記のものと同様な方法で、表3に挙げた化合物N<sub>1</sub> - 8も製造した。

## 【0214】

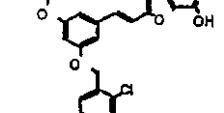
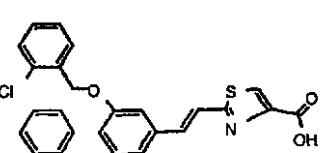
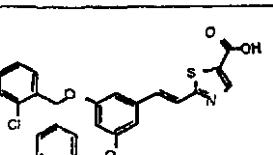
## 【表10】

表 2

No	構造	経路 (実施例)	MS	NMR
1	 E FORM	I	455	$\delta_H$ (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 2.48 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.25 (s, CHCl <sub>3</sub> +1H), 7.33-7.48 (m, 7H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.26 (s, 1H).
2	 E FORM	K Scheme 5	407	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.48 (s, 3H+DMSO), 3.72 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.30-7.53 (m, 7H), 7.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).
3	 E FORM	A Scheme 1	373	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.2 (s, 9H), 7.0 (d, 3H), 7.4 (m, 6H), 7.8 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.1 (s, 1H).
4	 E FORM	L Scheme 6	468	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 4.80 (s, 2H), 5.12 (s, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.08-7.60 (m, 14H), 8.31 (s, 1H).
5	 E FORM	A Scheme 1*		$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.21 (4H, s), 6.72 (1H, s), 7.10 (2H, app s), 7.30-7.44 (5 H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.55-7.65 (2, m), 7.90-8.1 (1H, d), 9.14 (2H, s).

〔 0 2 1 5 〕

【表11】

6	 E FORM	M Scheme 7 (実施例8 と同様)		$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.20 (4H, s), 6.62 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.97 (2H, d), 7.14 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.40 (4H, m), 7.52 (2H, m), 7.63 (2H, m).
7	 E FORM	M Scheme 7 (実施例8 と同様)	512 514	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), 5.19 (4H, s), 6.68 (1H, s), 7.01 (2H, s), 7.31-7.45 (5, m), 7.45-7.58 (~2.5H, m), 7.58-7.69 (~2.5H, m), 7.87 (1H, s)
8	 E FORM	M Scheme 7 ** (前記)	512	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), 5.19 (4H, s), 6.72 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.55-7.68 (4H, m), 8.33 (1H, s)

10

20

〔 0 2 1 6 〕

\* 実施例 5 - 出発物質 (2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル) は、J Het Chem 27 295 (1990) に従って製造された。

\* \* \* 2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルは、J. Am. Chem. Soc.

1982, 104, 4461-4465の記載に従う。

### E FORM : E 形

化合物 A ~ I、J<sub>1-127</sub>、K、L、M および N<sub>1-8</sub> は、下記の GLK / GLKR P  
シンチレーション近接アッセイ (scintillation proximity assay) において試験すると  
1.0 μm で少なくとも 4.0 % の活性を有することが認められた。

22

10  $\mu$ m

【 0 2 1 8 】

## 生物學的試驗法

本発明化合物の生物学的作用は、下記の方法で試験できる。

本発明化合物の生物学的作用は、下記の方法で試験できる。  
 (1) G L K、A T P およびグルコースをインキュベートすることにより、G L K の酵素活性を測定できる。アッセイを G - 6 - P デヒドロゲナーゼ、N A D P / N A D P H 系に連携させ、340 nm で光学濃度の上昇を測定することにより、生成物形成速度を測定できる (Matschinsky et al. 1993)。

40

[ 0 2 1 9 ]

(2) GLKとGLKR Pの結合相互作用を測定するためのGLK/ GLKR P結合アッセイ。この方法を用いて、GLKとGLKR Pの結合相互作用を調節することによりGLKを調節する化合物を同定できる。GLKR PおよびGLKを阻害濃度のF-6-Pと共に、場合により被験化合物の存在下でインキュベートし、GLKとGLKR Pの結合相互作用の程度を測定する。F-6-Pの排除または他の何らかの様式でGLK/ GLKR P相互作用を低下させる化合物は、GLK/ GLKR P複合体形成量の減少により検出されるであろう。F-6-Pの結合促進または他の何らかの様式でGLK/ GLKR P相互作用を増強する化合物は、GLK/ GLKR P複合体形成量の増加により検出されるであろう。そのような結合アッセイの具体例を以下に記載する。

50

## G L K / G L K R P シンチレーション近接アッセイ

組換えヒト G L K および G L K R P を用いて、"混合・測定 (mix and measure)" 96 ウェル SPA (scintillation proximity assay) を開発した (このアッセイ法の模式図を図 3 に示す)。G L K (ビオチニル化) および G L K R P をストレプトアビシン結合 SPA ビーズ (Amersham) と共に、阻害濃度の放射性標識 [3H] F - 6 - P (Amersham Custom Synthesis TRQ8689) の存在下でインキュベートすると、図 3 に示す信号が得られる。F - 6 - P の排除または他の何らかの様式で G L K / G L K R P 結合相互作用を搅乱する化合物は、この信号を消失させるであろう。

## 【0221】

結合アッセイは室温で 2 時間行われた。反応混合物は、50mM Tris-HCl (pH = 7.5)、2mM ATP、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM DTT、組換えビオチニル化 G L K (0.1 mg)、組換え G L K R P (0.1 mg)、0.5mCi [3H] F - 6 - P (Amersham) を含有し、最終体積 100 ml であった。インキュベーション後、アビシン結合 SPA ビーズ (Amersham) を添加し、Packard TopCount NXT でシンチレーション計数することにより、G L K / G L K R P 複合体形成の程度を測定した。

## 【0222】

前記に例示した化合物は、G L K / G L K R P シンチレーション近接アッセイにおいて試験すると、10 μm で少なくとも 40 % の活性をもつことが認められた。

## 【0223】

(3) G L K R P と F - 6 - P の結合相互作用を測定するための F - 6 - P / G L K R P 結合アッセイ。この方法を用いて、本発明化合物の作用機序に関する情報をさらに得ることができる。G L K / G L K R P 結合アッセイにおいて同定した化合物は、F - 6 - P の排除または他の何らかの様式で G L K / G L K R P 相互作用を変化させることにより、G L K と G L K R P の相互作用を調節できる。たとえばタンパク質 - タンパク質相互作用は、一般に多数の結合部位を介した相互作用により起きることが知られている。したがって、G L K と G L K R P 相互作用を変化させる化合物は、幾つかの異なる結合部位のうち 1 以上への結合により作用する可能性がある。

## 【0224】

F - 6 - P / G L K R P 結合アッセイでは、F - 6 - P を G L K R P 上のその結合部位から排除することにより G L K と G L K R P の相互作用を調節する化合物のみが同定される。

## 【0225】

G L K R P を被験化合物および阻害濃度の F - 6 - P と共に、G L K の不存在下でインキュベートし、F - 6 - P と G L K R P の相互作用の程度を測定する。G L K R P への F - 6 - P の結合を排除する化合物は、G L K R P / F - 6 - P 複合体形成量の変化により検出できる。そのような結合アッセイの具体例を以下に記載する。

## 【0226】

## F - 6 - P / G L K R P シンチレーション近接アッセイ

組換えヒト G L K R P を用いて、"混合・測定" 96 ウェル SPA を開発した (このアッセイ法の模式図を図 4 に示す)。F L A G タグ付き G L K R P を、プロテイン A 被覆 SPA ビーズ (Amersham) および抗 - F L A G 抗体と共に、阻害濃度の放射性標識 [3H] F - 6 - P の存在下でインキュベートする。図 4 に示す信号が得られる。F - 6 - P を排除する化合物は、この信号を消失させるであろう。このアッセイと G L K / G L K R P 結合アッセイを組み合わせると、F - 6 - P の排除により G L K / G L K R P 結合相互作用を搅乱する化合物を同定できる。

## 【0227】

結合アッセイは室温で 2 時間行われた。反応混合物は、50mM Tris-HCl (pH = 7.5)、2mM ATP、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM DTT、組換え F L A G タグ付き G L K R P (0.1 mg)、抗 - F L A G M 2 抗体 (0.2 mg) (IBI Kodak)、0.5mCi [3H] F - 6 - P (Amersham) を含有し、最終体積 100 ml であった。インキュベーション後、0.1 mg / ウェルのプロテ

インA結合SPAビーズ(Amersham)を添加し、Packard TopCount NXTでシンチレーショングループ数することにより、F-6-P/GLKRP複合体形成の程度を測定した。

【0228】

組換えGLKおよびGLKRPの調製：

mRNAの調製

4Mイソチオシアン酸グアニジン、2.5mMクエン酸、0.5%サルコシル(Sarkosyl)、100mMβ-メルカプトエタノール中のポリトロンホモジナイゼーション、続いて5.7M CsCl、25mM酢酸ナトリウム中、135,000g(最高)での遠心により、ヒト肝全mRNAを調製した：Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989に記載。

FastTrack(商標)mRNA単離キット(Invitrogen)を用いて、ポリア<sup>+</sup>mRNAを直接調製した。 10

【0229】

GLKおよびGLKRP cDNA配列のPCR増幅

ヒトGLKおよびGLKRP cDNAを、Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989に記載されている確立された手法で、ヒト肝mRNAからPCRにより得た。PCRプライマーを、Tanizawa et al 1991およびBonthron, D.T. et al 1994(後にWarner, J.P. 1995において訂正)に示されたGLKおよびGLKRP cDNA配列に従って設計した。

【0230】

Bluescript IIベクター中のクローニング

GLKおよびGLKRP cDNAを大腸菌(E. coli)中へ、pBluescript II(Short et al 1998)によりクローニングした；これは、Yanisch-Perron C et al (1985)が用いたものに類似する組換えクローニングベクター系であり、下記のものを含む：複数のユニーク制限部位を含み、バクテリオファージT3およびT7プロモーター配列でランクイングされたポリリンカーダNAフラグメントを保有するcolonEベースのレプリコン；纖維状ファージ複製起点；およびアンピシリン薬物耐性マーカー遺伝子。 20

【0231】

形質転換

一般にエレクトロポレーションにより大腸菌の形質転換を行った。DH5aまたはBL2 1(DE3)株の培養物400mlをL-プロス中でOD600が0.5になるまで増殖させ、2,000gでの遠心により収穫した。氷冷した脱イオン水中で2回、細胞を洗浄し、1mlの10%グリセロールに再懸濁し、少量ずつ-70℃に保存した。ライゲーションミックスをMillipore Vシリーズ(商標)メンプラン(ポアサイズ0.0025mm)により脱塩した。40mlの細胞を、1mlのライゲーションミックスまたはプラスミドDNAと共に、0.2cmのエレクトロポレーションキュベット内において氷上で10分間インキュベートし、次いでGene Pulser(商標)装置(Biorad)により0.5kV cm<sup>-1</sup>、250mF、250?でパルス処理した。10mg/mlのテトラサイクリンまたは100mg/mlのアンピシリンを補充したL-寒天上で、形質転換体を選択した。 30

【0232】

発現

GLKは、大腸菌BL21細胞においてベクターpTB375NBSEから発現させ、N末端メチオニンの隣に6-Hisタグを含む組換えタンパク質が産生された。あるいは、他の適切なベクターはpET21(+)-DNA(NovagenカタログNo.697703)である。6-Hisタグを用いて、ニッケル-ニトリロトリ酢酸寒天を充填したカラム(Qiagenから購入、カタログNo.30250)で組換えタンパク質を精製することができた。 40

【0233】

GLKRPは、大腸菌BL21細胞においてベクターpFLAG-CTC( IBI Kodak)から発現させ、C末端FLAGタグを含む組換えタンパク質が産生された。このタンパク質をまずDEAEセファロース(Sepharose)イオン交換により精製し、続いてM2抗FLAGイムノアフィニティーカラム(Sigma-Aldrichから購入、カタログNo.A1205)によ

る最終精製に F L A G タグを利用した。

【 0 2 3 4 】

G L K のビオチニル化：

G L K を、ビオチンアミドカプロン酸 N - ヒドロキシスクシンイミドエステル（ビオチン - N H S ）（Sigma-Aldrichから購入、カタログNo.B2643）との反応によりビオチニル化した。要約すると、ターゲットタンパク質（G L K ）の遊離アミノ基とビオチン - N H S を安定なアミド結合が形成される一定モル比で反応させ、共有結合ビオチンを含有する生成物を得る。結合していない過剰のビオチン - N H S を透析により生成物から除去する。具体的には、7 . 5 m g の G L K を、4 m l の 25mM HEPES pH = 7.3、0.15M KCl、1mMジチオトレイトール、1mM EDTA、1mM MgCl<sub>2</sub>（緩衝液 A ）中 0 . 3 1 m g のビオチン - N H S に添加した。この反応混合物を、さらに 2 2 m g のビオチン - N H S を含有する 1 0 0 m L の緩衝液 A に対して透析した。4 時間後、過剰のビオチン - N H S を緩衝液 A に対する徹底的な透析により除去した。 10

【 0 2 3 5 】

医薬組成物

ヒトにおいて治療または予防に使用するための本明細書に定める本発明の代表的な医薬剤形を以下に示す（有効成分を “ 化合物 X ” と呼ぶ）：

【 0 2 3 6 】

【表 1 2 】

(a)	<u>錠剤 I</u>	<u>mg/錠</u>
	化合物 X.....	100
	乳糖 Ph.Eur.....	182.75
	クロスカルメロースナトリウム.....	12.0
	トウモロコシデンプンペースト(5% w/v ペースト).....	2.25
	ステアリン酸マグネシウム.....	3.0
		10
(b)	<u>錠剤 II</u>	<u>mg/錠</u>
	化合物 X.....	50
	乳糖 Ph.Eur.....	223.75
	クロスカルメロースナトリウム.....	6.0
	トウモロコシデンプン.....	15.0
	ポリビニルビロリドン (5% w/v ペースト).....	2.25
	ステアリン酸マグネシウム.....	3.0
		20
(c)	<u>錠剤 III</u>	<u>mg/錠</u>
	化合物 X.....	1.0
	乳糖 Ph.Eur.....	93.25
	クロスカルメロースナトリウム.....	4.0
	トウモロコシデンプンナトリウム (5% w/v ペースト)...	0.75
	ステアリン酸マグネシウム.....	1.0
		30
(d)	<u>カプセル剤</u>	<u>mg/カプセル</u>
	化合物 X.....	10
	乳糖 Ph.Eur.....	488.5
	マグネシウム.....	1.5
		40

【 0 2 3 7 】

【 表 1 3 】

(e)	<u>注射剤 I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
	化合物 X.....	5.0% w/v
	1M 水酸化ナトリウム溶液.....	15.0% v/v
	0.1M 塩酸 (pH = 7.6 に調整)	
	ポリエチレングリコール 400.....	4.5% w/v
	注射用水 100%になる量	

10

(f)	<u>注射剤 II</u>	<u>(10 mg/ml)</u>
	化合物 X.....	1.0% w/v
	リン酸ナトリウム BP.....	3.6% w/v
	0.1M 水酸化ナトリウム溶液.....	15.0% v/v
	注射用水 100%になる量	

20

(g)	<u>注射剤 III</u>	<u>(1mg/ml, pH = 6 に緩衝化)</u>
	化合物 X.....	0.1% w/v
	リン酸ナトリウム BP.....	2.26% w/v
	クエン酸.....	0.38% w/v
	ポリエチレングリコール 400.....	3.5% w/v
	注射用水 100%になる量	

30

(h)	<u>エアゾル剤 I</u>	<u>mg/ml</u>
	化合物 X.....	10.0
	トリオレイン酸ソルビタン.....	13.5
	トリクロロフルオロメタン.....	910.0
	ジクロロジフルオロメタン.....	490.0

40

【 0 2 3 8 】

【 表 1 4 】

(i)	<u>エアゾル剤 II</u>	<u>mg/ml</u>	
	化合物 X.....	0.2	
	トリオレイン酸ソルビタン.....	0.27	
	トリクロロフルオロメタン.....	70.0	
	ジクロロジフルオロメタン.....	280.0	
	ジクロロテトラフルオロエタン.....	1094.0	
			10
(j)	<u>エアゾル剤 III</u>	<u>mg/ml</u>	
	化合物 X.....	2.5	
	トリオレイン酸ソルビタン.....	3.38	
	トリクロロフルオロメタン.....	67.5	
	ジクロロジフルオロメタン.....	1086.0	
	ジクロロテトラフルオロエタン.....	191.6	
			20
(k)	<u>エアゾル剤 IV</u>	<u>mg/ml</u>	
	化合物 X.....	2.5	
	大豆レシチン.....	2.7	
	トリクロロフルオロメタン.....	67.5	
	ジクロロジフルオロメタン.....	1086.0	
	ジクロロテトラフルオロエタン.....	191.6	
			30
(l)	<u>軟膏剤</u>	<u>ml</u>	
	化合物 X.....	40 mg	
	エタノール.....	300 $\mu$ l	
	水.....	300 $\mu$ l	
	1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン.....	50 $\mu$ l	
	ポリエチレングリコール.....	1 ml になる量	
			40

【 0 2 3 9 】

注釈

上記配合物は、医薬の分野で周知の常法により得ることができる。錠剤 (a) ~ (c) は、常法によりたとえば酢酸フタル酸セルロースのコーティングを付与して腸溶コーティングすることができる。エアゾル配合物 (h) ~ (k) は、標準的な計量投与エアゾルディスペンサーと組み合わせて使用でき、沈殿防止剤トリオレイン酸ソルビタンおよび大豆レ

シチンの代わりに他の沈殿防止剤、たとえばモノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80、オレイン酸ポリグリセロールまたはオレイン酸を使用できる。

【0240】

参考文献

【0241】

【表15】

1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. and Granner, D. K. (1993) *Annual Review of Nutrition* 13, 463-96

2 DeFronzo, R. A. (1988) *Diabetes* 37, 667-87

3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. and Passa, P. (1993) *New England Journal of Medicine* 328, 697-702

10

20

【0242】

【表16】

4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. and Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of  
Physiology **58**, 171-86

5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E.,  
Cline, G. W., Froguel, P. and Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation **98**,  
1755-61

6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen,  
T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. and  
Barbetti, F. (2002) Diabetes **51**, 1240-6 10

7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A.,  
Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. and Herold, K. C. (1998) New  
England Journal of Medicine **338**, 226-30

8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. and Dohm, G. L.  
(1995) Hormone & Metabolic Research **27**, 19-22

9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z.,  
Gunther, V. J., Kaleko, M. and Connelly, S. (2001) Diabetes **50**, 2287-95 20

10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J.,  
Grippo, J. F., Magnuson, M. A. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes **50**, 622-9

11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. and Valera, A. (1996) Proceedings of the  
National Academy of Sciences of the United States of America **93**, 7225-30

12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. and Guinovart, J. J. (1999)  
Journal of Biological Chemistry **274**, 31833-8 30

13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes Care  
**24**, 1882-7

14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2002) Journal of  
Neurochemistry **80**, 45-53

15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. and Levin, B. E.  
(2000) Diabetes **49**, 693-700 40

16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2000) Journal of  
Neurochemistry **74**, 1848-57

17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. and Mobbs, C. V. (1999) Diabetes **48**, 1763-  
1772

18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. and Pipeleers, D. G. (2001) Diabetes **50**, 1-11

19 Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* **25**

20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. and Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* **66**, 920-7

21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. and Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* **281**, E649-54

22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. and Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology - Physiology* **276**, R1223-31

23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. and Ashford, M. L. (1997) *Nature* **390**, 521-5

24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. and Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* **3**, 757-8

25 Levin, B. E. and Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* **776**, 146-53

26 Levin, B. E., Govek, E. K. and Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain Research* **808**, 317-9

27 Levin, B. E., Brown, K. L. and Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Brain Research* **739**, 293-300

28 Rowe, I. C., Boden, P. R. and Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* **497**, 365-77

29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. and Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* **37**, 2475-82

30 Kurata, K., Fujimoto, K. and Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* **38**, 46-51

31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. and Fukagawa, K. (1986) *Physiology & Behavior* **37**, 615-20

10

20

30

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
3 January 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/000262 A1(51) International Patent Classification<sup>5</sup>: A61K 31/44, C07D 213/78, 213/80, 213/82, 417/12, 413/12, 405/13, 413/04, A61P 3/04, 3/10

(21) International Application Number: PCT/GB02/02903

(22) International Filing Date: 24 June 2002 (24.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0102299-5 26 June 2001 (26.06.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SU/SU]; Södertälje, S-151 85 (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1Y 6JN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HAYTER, Barry, Raymond [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). CURRIE, Gordon, Stuart [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). HARGREAVES, Rodney, Brian [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). CAULKETT, Peter, William, Rodney [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: BRYANT, Tracey; AstraZeneca, Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KU, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SF, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

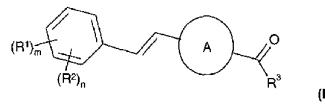
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:  
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: VINYL PHENYL DERIVATIVES AS GLK ACTIVATORS

WO 03/000262 A1

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of Formula (I) or a salt, solvate or prodrug thereof, wherein A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n and m are as described in the specification, useful in the treatment of formula (I) a disease or condition mediated through glucokinase (GLK), such as type 2 diabetes. The invention also relates to methods for preparing compounds of formula (I) and their use as medicaments in the treatment of diseases mediated by glucokinase.

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

## VINYL PHENYL DERIVATIVES AS GLK ACTIVATORS

The present invention relates to compounds which activate glucokinase (GLK), leading to a decreased glucose threshold for insulin secretion. In addition the compounds are 5 predicted to lower blood glucose by increasing hepatic glucose uptake. Such compounds may have utility in the treatment of Type 2 diabetes and obesity. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, and use of such a compound in the conditions described above.

In the pancreatic  $\beta$ -cell and liver parenchymal cells the main plasma membrane 10 glucose transporter is GLUT2. Under physiological glucose concentrations the rate at which GLUT2 transports glucose across the membrane is not rate limiting to the overall rate of glucose uptake in these cells. The rate of glucose uptake is limited by the rate of phosphorylation of glucose to glucose-6-phosphate (G-6-P) which is catalysed by glucokinase (GLK) [1]. GLK has a high (6-10mM)  $K_m$  for glucose and is not inhibited by physiological 15 concentrations of G-6-P [1]. GLK expression is limited to a few tissues and cell types, most notably pancreatic  $\beta$ -cells and liver cells (hepatocytes) [1]. In these cells GLK activity is rate limiting for glucose utilisation and therefore regulates the extent of glucose induced insulin secretion and hepatic glycogen synthesis. These processes are critical in the maintenance of whole body glucose homeostasis and both are dysfunctional in diabetes [2].

20 In one sub-type of diabetes, Type 2 maturity-onset diabetes of the young (MODY-2), the diabetes is caused by GLK loss of function mutations [3, 4]. Hyperglycaemia in MODY-2 patients results from defective glucose utilisation in both the pancreas and liver [5]. Defective glucose utilisation in the pancreas of MODY-2 patients results in a raised threshold for glucose stimulated insulin secretion. Conversely, rare activating mutations of GLK reduce 25 this threshold resulting in familial hyperinsulinism [6, 7]. In addition to the reduced GLK activity observed in MODY-2 diabetics, hepatic glucokinase activity is also decreased in type 2 diabetics [8]. Importantly, global or liver selective overexpression of GLK prevents or reverses the development of the diabetic phenotype in both dietary and genetic models of the disease [9-12]. Moreover, acute treatment of type 2 diabetics with fructose improves glucose 30 tolerance through stimulation of hepatic glucose utilisation [13]. This effect is believed to be mediated through a fructose induced increase in cytosolic GLK activity in the hepatocyte by the mechanism described below [13].

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 2 -

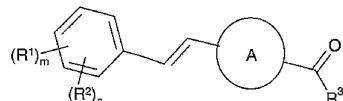
Hepatic GLK activity is inhibited through association with GLK regulatory protein (GLKRP). The GLK/GLKRP complex is stabilised by fructose-6-phosphate (F6P) binding to the GLKRP and destabilised by displacement of this sugar phosphate by fructose-1-phosphate (F1P). F1P is generated by fructokinase mediated phosphorylation of dietary fructose.

5 Consequently, GLK/GLKRP complex integrity and hepatic GLK activity is regulated in a nutritionally dependent manner as F6P is elevated in the post-absorptive state whereas F1P predominates in the post-prandial state. In contrast to the hepatocyte, the pancreatic  $\beta$ -cell expresses GLK in the absence of GLKRP. Therefore,  $\beta$ -cell GLK activity is regulated exclusively by the availability of its substrate, glucose. Small molecules may activate GLK  
10 either directly or through destabilising the GLK/GLKRP complex. The former class of compounds are predicted to stimulate glucose utilisation in both the liver and the pancreas whereas the latter are predicted to act exclusively in the liver. However, compounds with either profile are predicted to be of therapeutic benefit in treating Type 2 diabetes as this disease is characterised by defective glucose utilisation in both tissues.

15 In WO0058293 and WO 01/44216 (Roche), a series of benzylcarbamoyl compounds are described as glucokinase activators. The mechanism by which such compounds activate GLK is assessed by measuring the direct effect of such compounds in an assay in which GLK activity is linked to NADH production, which in turn is measured optically - see details of the *in vitro* assay described in Example A.

20 In WO9622282/93/94/95 and WO9749707/8 are disclosed a number of intermediates used in the preparation of compounds useful as vasopressin agents which are related to those disclosed in the present invention. Related compounds are also disclosed in WO9641795 and JP8143565 (vasopressin antagonism), in JP8301760 (skin damage prevention) and in EP619116 (osetopathy).

25 We present as a feature of the invention the use of a compound of Formula (I) or a salt, pro-drug or solvate thereof, in the preparation of a medicament for use in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through GLK:



Formula (I)

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 3 -

wherein

A is heteroaryl;

m is 0, 1 or 2;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

5 and n + m &gt; 0;

each R<sup>1</sup> is independently selected from OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, -OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>alkyl, -N-di-(C<sub>1-4</sub>alkyl), CN, formyl, phenyl or heterocyclyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl;10 each R<sup>2</sup> is the group **Y-X-**

wherein each X is a linker independently selected from:

-Z-, -O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO<sub>2</sub>-Z-, -N(R<sup>7</sup>)-Z-, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>-Z-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-Z-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R<sup>7</sup>)CO-Z-, -CON(R<sup>7</sup>)-Z-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)S(O)-Z-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)-Z-, -C(O)-Z- or a direct

15 bond;

each Z is independently a direct bond, C<sub>2-6</sub>alkenylene or a group of the formula-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;each Y is independently selected from aryl-Z<sup>1</sup>-, heterocyclyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl-Z<sup>1</sup>-,C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub> or -CH(OH)CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>; wherein20 each Y is independently optionally substituted by up to 3 R<sup>4</sup> groups;each R<sup>4</sup> is independently selected from halo, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl,-OC<sub>1-6</sub>alkyl, -COOH, -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, OH or phenyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl or -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl,or R<sup>5</sup>-X<sup>1</sup>-, where X<sup>1</sup> is independently as defined in X above and R<sup>5</sup> is25 selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, phenyl, naphthyl, heterocyclyl or C<sub>3-7</sub>cycloalkyl; and R<sup>5</sup> is optionally substituted by halo, C<sub>1-6</sub>alkyl,-CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, or -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl,wherein each phenyl, naphthyl or heterocyclyl ring in R<sup>5</sup> is optionallysubstituted by halo, CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, -OC<sub>1-6</sub>alkyl, COOH, -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl or OH;30 each Z<sup>1</sup> is independently a direct bond, C<sub>2-6</sub>alkenylene or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

1

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 4 -

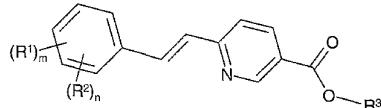
 $\mathbf{R}^3$  is selected from OH, -O-C<sub>1-6</sub>alkyl or NHR<sup>6</sup>; $\mathbf{R}^6$  is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, -O-C<sub>1-6</sub>alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>OH; $\mathbf{R}^7$  is independently selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl or -C<sub>2-4</sub>alkyl-O-C<sub>1-4</sub>alkyl;each  $\mathbf{a}$  is independently 1, 2 or 3;

5 p is an integer between 0 and 2;

q is an integer between 0 and 2;

and p + q &lt; 4.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of Formula (Ia) or a salt, pro-drug or solvate thereof, in the preparation of a medicament for 10 use in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through GLK:



Formula (Ia)

wherein

 $\mathbf{m}$  is 0, 1 or 2;15  $\mathbf{n}$  is 0, 1, 2, 3 or 4;and  $\mathbf{n} + \mathbf{m} > 0$ ;each  $\mathbf{R}^1$  is independently selected from OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH, CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>,OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, phenyl or a heterocyclyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl;20 each  $\mathbf{R}^2$  is the group  $\mathbf{Y-X}$ ;wherein each  $\mathbf{X}$  is a linker independently selected from

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O-, -C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, -SO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-,  
 -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-, -C≡C(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-,  
 -NHCO-, -CONH-;

25 each  $\mathbf{Y}$  is independently selected from phenyl(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, naphthyl(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, heterocyclyl(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, C<sub>1-6</sub> alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, or CH(OH)CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>; wherein each  $\mathbf{Y}$  is independently optionally substituted by one or more  $\mathbf{R}^4$  groups;

WO 03/000262

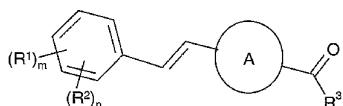
PCT/GB02/02903

- 5 -

each  $\mathbf{R}^4$  is independently selected from halo,  $\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$ ,  $\text{OCH}_{3-a}\text{F}_a$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alkylC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ , CO-phenyl,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH-phenyl}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ , OH, or phenyl optionally substituted by one or more  $\mathbf{R}^5$  groups where  $\mathbf{R}^5$  is selected from hydrogen,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$  or  $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ .

each  $\mathbf{a}$  is independently 1, 2 or 3; $\mathbf{R}^3$  is selected from hydrogen,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$  or  $\text{NHR}^6$ ; $\mathbf{R}^6$  is selected from hydrogen,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$ .

10 According to a further feature of the invention there is provide a compound of Formula (Ib) or a salt, solvate or pro-drug thereof;



Formula (Ib)

wherein

15  $\mathbf{A}$  is heteroaryl; $\mathbf{m}$  is 0, 1 or 2; $\mathbf{n}$  is 0, 1, 2, 3 or 4;and  $\mathbf{n} + \mathbf{m} > 0$ ;each  $\mathbf{R}^1$  is independently selected from OH,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$ ,

20  $-\text{OCH}_{3-a}\text{F}_a$ , halo,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-\text{N-di-(C}_{1-4}\text{alkyl)}$ , CN, formyl, phenyl or heterocycl optional substituted by  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ;

each  $\mathbf{R}^2$  is the group

Y-X-

wherein each X is a linker independently selected from:

25  $-\text{Z-}$ ,  $-\text{O-Z-}$ ,  $-\text{O-Z-O-Z-}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O-Z-}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{-Z-}$ ,  $-\text{S-Z-}$ ,  $-\text{SO-Z-}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-Z-}$ ,  $-\text{N}(\mathbf{R}^7)\text{-Z-}$ ,  $-\text{N}(\mathbf{R}^7)\text{SO}_2\text{-Z-}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\mathbf{R}^7)\text{-Z-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-Z-}$ ,  $-\text{CH=CH-Z-}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C-Z-}$ ,  $-\text{N}(\mathbf{R}^7)\text{CO-Z-}$ ,  $-\text{CON}(\mathbf{R}^7)\text{-Z-}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\mathbf{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{-Z-}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\mathbf{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{-Z-}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-Z-}$  or a direct bond;

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 6 -

each **Z** is independently a direct bond, C<sub>2-6</sub>alkenylene or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>;

each **Y** is independently selected from aryl-Z<sup>1</sup>-, heterocyclyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub> or -CH(OH)CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>; wherein

5 each **Y** is independently optionally substituted by up to 3 **R**<sup>4</sup> groups;

each **R**<sup>4</sup> is independently selected from halo, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, -OC<sub>1-6</sub>alkyl, -COOH, -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, OH or phenyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl or -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl,

10 or **R**<sup>5</sup>-X<sup>1</sup>-, where X<sup>1</sup> is independently as defined in **X** above and **R**<sup>5</sup> is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, phenyl, naphthyl, heterocyclyl or C<sub>3-7</sub>cycloalkyl; and **R**<sup>5</sup> is optionally substituted by halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, or -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, wherein each phenyl, naphthyl or heterocyclyl ring in **R**<sup>5</sup> is optionally substituted by halo, CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, -OC<sub>1-6</sub>alkyl, COOH, -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl or OH;

15 each Z<sup>1</sup> is independently a direct bond, C<sub>2-6</sub>alkenylene or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>;

**R**<sup>3</sup> is selected from OH, -O-C<sub>1-6</sub>alkyl or NHR<sup>6</sup>;

**R**<sup>6</sup> is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, -O-C<sub>1-6</sub>alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>OH;

20 **R**<sup>7</sup> is independently selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl or -C<sub>2-4</sub>alkyl-O-C<sub>1-4</sub>alkyl;

each **a** is independently 1, 2 or 3;

**p** is an integer between 0 and 2;

**q** is an integer between 0 and 2;

and **p + q < 4**.

25 with the proviso that:

- when **m** is 1 or 2 and **n** is 0, **R**<sup>3</sup> is OH or -O-C<sub>1-6</sub>alkyl, then **R**<sup>1</sup> is other than OH, CN, halo, methyl, amino or nitro;
- when **m**=0, **n** = 1, **X** is -O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- or -C(O)-NH-, **R**<sup>3</sup> is OH or -O-C<sub>1-6</sub>alkyl, then **Y** cannot be C<sub>1-6</sub>alkyl or C<sub>1-6</sub>alkyl substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl;

- 7 -

(iii) when  $m$  is 0 or  $m$  is 1 and  $R^1$  is  $NO_2$ ,  $R^3$  is OH or  $-O-C_{1-6}\text{alkyl}$ , then when  $n$  is 2 ( $R^2$ ) $_n$  cannot be di- $C_{1-6}\text{alkyl-O-}$  or  $C_{1-6}\text{alkyl-O-}C_{1-6}\text{alkenyl-O-}$  and when  $n$  is 3 ( $R^2$ ) $_n$  cannot be tri- $C_{1-6}\text{alkyl-O-}$ ;

(iv) when  $A$  is pyridyl,  $m$  is 0 or  $m$  is 1 and  $R^1$  is halo,  $n$  is 1 and  $R^2$  is phenyl, phenyl- $CH_2-O-$  or pyridyl- $NH-$ , then  $R^3$  cannot be OH or  $-O-C_{1-6}\text{alkyl}$ ; and

(v) when  $A$  is pyridyl,  $R^3$  is OH,  $m$  is 0,  $n$  is 2 and one of the  $R^2$  groups is phenyl- $CH_2-O-$ , then the other  $R^2$  group must be other than  $CH_3-S-$  or  $CH_3-SO_2^-$ .

According to a further feature of the invention there is provided a compound of

Formula (Ib) or salt, solvate or pro-drug thereof,

10 wherein  $A$  is pyridyl

with the proviso that:

(i) when  $m$  is 1 or 2 and  $n$  is 0 then  $R^1$  is other than halo, methyl, amino or nitro;

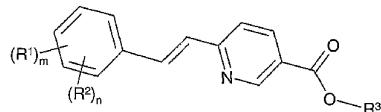
(ii) when  $m=0$ ,  $n=1$ ,  $X$  is  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-N(CH_3)-$ , or  $-N(CH_3)-CH_2-$ ,  $R^3$  is OH or  $-O-C_{1-6}\text{alkyl}$ , then  $Y$  cannot be methyl;

15 (iii) when  $R^3$  is OH,  $m$  is 0,  $n$  is 2 and one of the  $R^2$  groups is phenyl- $CH_2-O-$ , then the other  $R^2$  group must be other than  $CH_3-S-$  or  $CH_3-SO_2^-$ ; and

(iv) when  $m$  is 0 or  $m$  is 1 and  $R^1$  is halo,  $n$  is 1 and  $R^2$  is phenyl, phenyl- $CH_2-O-$  or pyridyl- $NH-$ , then  $R^3$  cannot be OH or  $-O-C_{1-6}\text{alkyl}$ .

According to a further feature of the invention there is provided a compound of

20 Formula (Ic) or a salt, solvate or pro-drug thereof;



Formula (Ic)

wherein

$m$  is 0, 1 or 2;

25  $n$  is 0, 1, 2, 3 or 4;

and  $n + m > 0$ ;

each  $R^1$  is independently selected from OH,  $(CH_2)_{1-4}OH$ ,  $CH_{3-a}F_a$ ,  $(CH_2)_{1-4}CH_{3-a}F_a$ ,  $OCH_{3-a}F_a$ , halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CN$ , phenyl or a heterocyclyl optionally substituted by  $C_{1-6}$  alky;

- 8 -

each  $\mathbf{R}^2$  is the group $\mathbf{Y}\text{-}\mathbf{X}\text{-}$ wherein each  $\mathbf{X}$  is a linker independently selected from

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O-, -C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, -SO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-,  
 -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, -NHSO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-, -C≡C(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-,  
 -NHCO-, -CONH-;

5

each  $\mathbf{Y}$  is independently selected from phenyl(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, naphthyl(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>,  
 heterocycl(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, C<sub>1-6</sub> alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl,  
 C<sub>2-6</sub> alkynyl, or CH(OH)CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>; wherein each  $\mathbf{Y}$  is independently optionally  
 substituted by one or more  $\mathbf{R}^4$  groups;

10

each  $\mathbf{R}^4$  is independently selected from halo, CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
 C<sub>1-6</sub>alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>COOH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>COOH,  
 C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylC(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, CO-phenyl, CONH<sub>2</sub>,  
 CONH-phenyl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, OH, or phenyl optionally substituted  
 by one or more  $\mathbf{R}^5$  groups where  $\mathbf{R}^5$  is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl or  
 C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl.

15

each  $\mathbf{a}$  is independently 1, 2 or 3; $\mathbf{R}^3$  is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl or NHR<sup>6</sup>; $\mathbf{R}^6$  is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>OH;

with the proviso that:

20 (i) when  $\mathbf{R}^3$  is H,  $\mathbf{m}$  is 0,  $\mathbf{n}$  is 2 and one of the  $\mathbf{R}^2$  groups is phenyl-CH<sub>2</sub>-O-, then the other  $\mathbf{R}^2$   
 group must be other than CH<sub>3</sub>-S- or CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, and  
 (ii) when  $\mathbf{R}^3$  is H,  $\mathbf{m}$  is 1,  $\mathbf{n}$  is 1 and  $\mathbf{R}^2$  is phenyl-CH<sub>2</sub>-O-, then  $\mathbf{R}^4$  must be other than halo.

Compounds of the invention may form salts which are within the ambit of the invention.

Pharmaceutically acceptable salts are preferred although other salts may be useful in, for

25 example, isolating or purifying compounds.

The term "aryl" refers to phenyl, naphthyl or a partially saturated bicyclic  
 carbocyclic ring containing between 8 and 12 carbon atoms, preferably between 8 and 10  
 carbon atoms. Example of partially saturated bicyclic carbocyclic ring include:

1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, indanyl, indenyl, 1,2,4a,5,8,8a-hexahydronaphthyl or 1,3a-  
 30 dihydropentalene.

The term "halo" includes fluoro, chloro, bromo and iodo; preferably chloro, bromo  
 and fluoro; most preferably fluoro.

- 9 -

The expression “-CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>” wherein a is an integer between 1 and 3 refers to a methyl group in which 1, 2 or all 3 hydrogen are replaced by a fluorine atom. Examples include: trifluoromethyl, difluoromethyl and fluoromethylene. An analogous notation is used with reference to the group -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, examples include: 2,2-difluoroethyl and 5 3,3,3-trifluoropropyl.

In this specification the term “alkyl” includes both straight and branched chain alkyl groups. For example, “C<sub>1-4</sub>alkyl” includes propyl, isopropyl and *tert*-butyl.

The term “heteroaryl” refers to a monocyclic aromatic heterocyclic ring containing between 5-6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, 10 which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH<sub>2-</sub> group can optionally be replaced by a -C(O)- and sulphur atoms in a heterocyclic ring may be oxidised to S(O) or S(O)<sub>2</sub> groups. Examples of “heteroaryl” include: thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinyl), 15 2-oxo-oxazolidinyl, 5,6-dihydouracilyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4-oxothiazolidinyl, morpholinyl, furanyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, isoxazolyl, tetrahydropyranlyl, piperidyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxothiomorpholinyl, tetrahydropyranlyl, 1,3-dioxolanyl, homopiperazinyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, pyranyl, pyrimidyl, 20 pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, 4-oxo-pyridinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl. Preferably “heteroaryl” is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furanyl or thiazolyl.

The term “heterocycl” is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 3-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, 25 wherein a -CH<sub>2-</sub> group can optionally be replaced by a -C(O)- and sulphur atoms in a heterocyclic ring may be oxidised to S(O) or S(O)<sub>2</sub> groups. Preferably a “heterocycl” is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring (preferably monocyclic) containing 5 or 6 atoms of which 1 to 3 atoms are nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH<sub>2-</sub> group can optionally 30 be replaced by a -C(O)- or sulphur atoms in a heterocyclic ring may be oxidised to S(O) or S(O)<sub>2</sub> groups. Examples and suitable values of the term “heterocycl” are thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2-pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2-benzoxazolinonyl, 1,1-

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 10 -

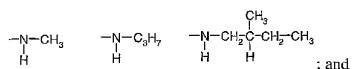
dioxotetrahydrothienyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinyl), 2-oxazolidinonyl, 5,6-dihydouracilyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, 4-thiazolidonyl, morpholino, furanyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, benzothienyl, isoxazolyl, tetrahydropyranyl, 5-piperidyl, 1-oxo-1,3-dihydroisoindolyl, piperazinyl, thiomorpholino, 1,1-dioxothiomorpholino, tetrahydropyranyl, 1,3-dioxolanyl, homopiperazinyl, thiényl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, pyranyl, indolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, 4-pyridonyl, quinolyl, tetrahydrothienyl 1,1-dioxide, 2-oxo-pyrrolidinyl and 1-isoquinolonyl. Preferred examples of

10 "heterocyclyl" when referring to a 5/6 and 6/6 bicyclic ring system include benzofuranyl, benzimidazolyl, benzthiophenyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, pyridoimidazolyl, pyrimidoimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, phthalazinyl, cinnolinyl, imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazolyl, chromanyl and naphthyridinyl. Preferably the term "heterocyclyl" refers to 5- or 6-membered

15 monocyclic heterocyclic rings, such as oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, morpholino, furanyl, tetrahydrofuranyl, piperidyl, piperazinyl, thiomorpholino, tetrahydropyranyl, homopiperazinyl, thiényl, imidazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, indolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyridyl.

The term "cycloalkyl" refers to a saturated carbocyclic ring containing between 3 to 12 carbon atoms, preferably between 3 and 7 carbon atoms. Examples of C<sub>3-7</sub>cycloalkyl include cycloheptyl, cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl or cyclopropyl. Preferably cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

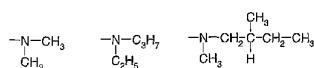
Examples of C<sub>1-6</sub>alkyl include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 1-methyl-propyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl and 2-ethyl-butyl; examples of C<sub>2-6</sub>alkenyl include: ethenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, or 2-methyl-2-butenyl; examples of C<sub>2-6</sub>alkynyl include: ethynyl, 2-propynyl, 2-butynyl, or 2-methyl-2-butynyl, examples of -OC<sub>1-6</sub>alkyl include methoxy, ethoxy, propoxy and *tert*-butoxy; examples of -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and *tert*-butyloxycarbonyl; examples of -NH-C<sub>1-4</sub>alkyl include:



WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 11 -

examples of  $-\text{N-di-(C}_{1-4}\text{alkyl)}$ :

For the avoidance of doubt, in the definition of linker group 'X', the right hand side of the group is attached to phenyl ring and the left hand side is bound to 'Y'.

5 The invention includes the E and Z isomers of compounds of the invention defined above, but the preferred compounds are the E isomers. It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of the invention may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetric carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic form which possesses the property of stimulating GLK

10 directly or inhibiting the GLK/GLKRP interaction. The synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form.

Preferred compounds of Formula (I) to (Ic) above or of Formula (II) to (III) below are  
15 those wherein any one or more of the following apply:

(1)  $\mathbf{m}$  is 0 or 1;  
 n is 1 or 2; preferably n is 2;  
 most preferably m is 0 and n is 2.

(2) The  $\mathbf{R}^1$  and/or  $\mathbf{R}^2$  group(s) are attached at the 2-position and/or the 3-position and/or  
20 the 5-position; when  $\mathbf{n} + \mathbf{m}$  is 2, the groups are preferably at the 2- and 5- or 3- and 5- positions, most preferably at the 2- and 5- positions.

(3) each  $\mathbf{R}^1$  is independently selected from OH,  $\text{CH}_{3-4}\text{F}_a$  (preferably  $\text{CF}_3$ ),  $\text{OCH}_{3-4}\text{F}_a$  (preferably  $\text{OCF}_3$ ), halo,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$  (preferably methyl),  $\text{NO}_2$  or heterocycllyl optionally substituted by  $\text{C1-6alkyl}$ ; preferably  $\mathbf{R}^1$  is selected from  $\text{CH}_{3-4}\text{F}_a$  (preferably  $\text{CF}_3$ ),  
25  $\text{OCH}_{3-4}\text{F}_a$  (preferably  $\text{OCF}_3$ ) or halo;

(4) each  $\mathbf{R}^2$  is the group  $\text{Y-X-}$   
 wherein each  $\mathbf{X}$  is independently selected from:  
 $\text{-O-Z-}$ ,  $\text{-C(O)O-Z-}$ ,  $\text{-S-Z-}$ ,  $\text{-SO-Z-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{Z-}$ ,  $\text{-N(R}^6\text{)SO}_2\text{Z-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{NH-Z-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{-}$ ,  
 $\text{CH=CH-Z-}$ ,  $\text{-C=C-Z-}$ ,  $\text{-N(R}^6\text{)CC-Z-}$ ,  $\text{-CON(R}^6\text{)-Z-}$  or a direct bond;  
 30 Preferably  $\mathbf{X}$  is independently selected from:  $\text{-O-Z-}$ ,  $\text{-S-Z-}$ ,  $\text{-SO-Z-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{Z-}$ ,  
 $\text{-N(R}^6\text{)SO}_2\text{Z-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{NH-Z-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{-}$  or a direct bond

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

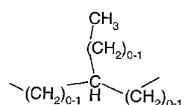
- 12 -

Most preferably **X** is independently selected from: -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>- or a direct bond;

each **Z** is independently selected from:

a direct bond or -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>, or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

5 wherein one R<sup>6</sup> group is hydrogen and the other R<sup>6</sup> group is C<sub>1-4</sub>alkyl; preferably a direct bond, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub> or



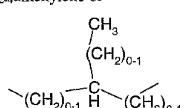
more preferably a direct bond or -CH<sub>2</sub>-.

each **Z'** is independently selected from:

10 a direct bond, C<sub>2-6</sub>alkenylene or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,

wherein one R<sup>6</sup> group is hydrogen and the other R<sup>6</sup> group is C<sub>1-4</sub>alkyl;

preferably a direct bond, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, C<sub>2-4</sub>alkenylene or



more preferably a direct bond, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>, 2-propenylene or



15

most preferably -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>, 2-propenylene or a direct bond.

and each **Y** is independently selected from:

aryl-Z<sup>1</sup>-, heterocyclyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>2-6</sub>alkenyl

or -CH(OH)CH<sub>3-4</sub>F<sub>6</sub>;

20

preferably each **Y** is independently selected from:

phenyl-Z<sup>1</sup>-, heterocyclyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>1-6</sub> alkyl (preferably a

branched C<sub>2-6</sub>alkyl chain such as isopropyl or isobutyl), C<sub>2-6</sub>alkenyl or -CH<sub>3-4</sub>F<sub>6</sub>;

most preferably **Y** is independently selected from:

- 13 -

phenyl-Z<sup>1</sup>-, morpholinyl-Z<sup>1</sup>-, pyridyl-Z<sup>1</sup>-, pyrrolidino-Z<sup>1</sup>-, isoxazolyl-Z<sup>1</sup>-,  
diazolyl-Z<sup>1</sup>-, furanyl-Z<sup>1</sup>-, thietyl-Z<sup>1</sup>-, thiazolyl-Z<sup>1</sup>-, cyclopropyl-Z<sup>1</sup>- or  
cyclohexyl-Z<sup>1</sup>-,

wherein each Y is independently optionally substituted by R<sup>4</sup>.

5 (5) each R<sup>2</sup> is the group Y-X-, Z within the definition of X is a direct bond and Z<sup>1</sup> within the

definition of Y is a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-.

most preferably R<sup>2</sup> is independently selected from: methoxy, methylthio, methylsulphinyll,

methylsulphonyl, ethoxy, iso-propoxy, pentyloxy, phenoxy, benzyloxy,

phenylpropoxy, phenylallyloxy, phenylthio, diazolylmethoxy, diazolylethoxy,

10 furanymethoxy, isoxazolylmethoxy, morpholino, pyridylmethoxy, pyrrolidinylethoxy, thiazolyl, thiazolylmethoxy, thiazolylethoxy, thiethylmethoxy, cyclopropylmethoxy or cyclohexylmethoxy, wherein each of these R<sup>2</sup> groups is optionally substituted by R<sup>4</sup>.

(6) each R<sup>4</sup> is independently selected from:

halo, -CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>F, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, -COOH,

15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>COOH, -C(O)phenyl, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-phenyl,  
-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, phenyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl or  
-C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl;

More preferably R<sup>4</sup> is independently selected from: chloro, bromo, fluoro, methyl,  
tert-butyl, isopropyl, methoxy, C<sub>1-4</sub>alkoxycarbonyl, vinyl, CN, OH, trifluoromethyl,

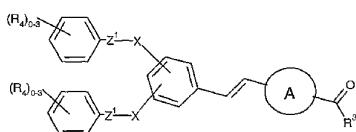
20 -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, NO<sub>2</sub>, methylsulphonyl, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-phenyl,  
-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> or benzyloxy,

(7) R<sup>3</sup> is selected from hydrogen or C<sub>1-6</sub>alkyl; preferably R<sup>3</sup> is selected from hydrogen  
or methyl; most preferably R<sup>3</sup> is hydrogen.

According to a further feature of the invention there is provided the following

25 preferred groups of compounds of the invention:

(I) a compound of Formula (II)



WO 03/000262

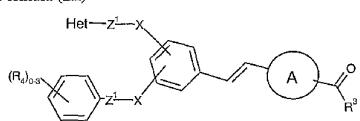
PCT/GB02/02903

14

wherein:

**A, X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>** are as defined above in a compound of Formula (I); or a salt, solvate or pro-drug thereof.

(II) a compound of Formula (IIa)



### Formula (IIa)

wherein:

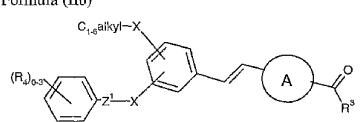
Het is a monocyclic heterocycl, optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from  $\mathbf{R}^4$  and

10  $A, X, Z^1, R^3$  and  $R^4$  are as defined above in a compound of Formula (I);  
or a salt, solvate or pro-drug thereof.

(III) a compound of Formula (IIb)

(III) a compound of Formula (IV)

(B)  $\rightarrow$  



### Formula (IIb)

15 wherein:

the C<sub>1</sub>-alkyl group is optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from R<sup>4</sup>, preferably unsubstituted;

the  $C_{1-6}$ alkyl group optionally contains a double bond, preferably the  $C_{1-6}$ alkyl group does not contain a double bond; and

20 A, X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined above in a compound of Formula (I);

with the proviso that:

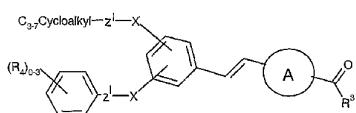
when A is pyridyl,  $R^3$  is OH, **phenyl-Z<sup>1</sup>-X-** is phenyl-CH<sub>2</sub>-O- wherein the phenyl ring is unsubstituted, then **C<sub>1</sub>alkyl-X-** must be other than CH<sub>3</sub>-S- or CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-; or a salt, solvate or pro-drug thereof.

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 15 -

(IV) a compound of Formula (IIc)

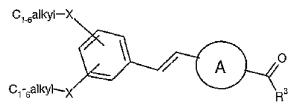


Formula (IIc)

wherein:

5 the  $C_{3-7}$ -cycloalkyl group is optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from  $R^4$ , and  
 $A$ ,  $X$ ,  $Z^1$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are as defined above in a compound of Formula (I);  
 or a salt, solvate or pro-drug thereof.

(V) a compound of Formula (IId)

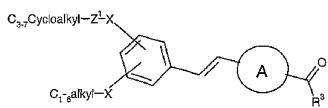


Formula (IId)

wherein:

10 the  $C_{1-6}$ alkyl groups are independently optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from  $R^4$ , preferably one of the  $C_{1-6}$ alkyl groups is unsubstituted,  
 15 the  $C_{1-6}$ alkyl groups independently optionally contain a double bond, preferably only one of the  $C_{1-6}$ alkyl groups contain a double bond, preferably neither of the  $C_{1-6}$ alkyl group contains a double bond, and  
 $A$ ,  $X$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are as defined above in a compound of Formula (I);  
 with the proviso that  $A$  is other than pyridyl, furanyl or thiazolyl;  
 20 or a salt, solvate or pro-drug thereof.

(VI) a compound of Formula (IIe)



Formula (IIe)

wherein:

WO 03/000262

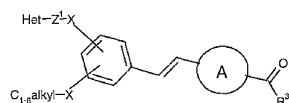
PCT/GB02/02903

- 16 -

the C<sub>3-7</sub>cycloalkyl and C<sub>1-6</sub>alkyl groups are independently optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from R<sup>4</sup>, preferably the C<sub>1-6</sub>alkyl group is unsubstituted; the C<sub>1-6</sub>alkyl group optionally contains a double bond, preferably the C<sub>1-6</sub>alkyl group does not contain a double bond; and

5 A, X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined above in a compound of Formula (I); or a salt, solvate or pro-drug thereof.

(VII) a compound of Formula (IIf)



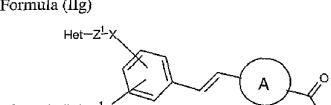
Formula (IIf)

10 wherein:

Het is a monocyclic heterocyclyl,  
the Het and C<sub>1-6</sub>alkyl groups are independently optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from R<sup>4</sup>, preferably the C<sub>1-6</sub>alkyl group is unsubstituted; the C<sub>1-6</sub>alkyl group optionally contains a double bond, preferably the C<sub>1-6</sub>alkyl group does not contain a double bond; and

15 A, X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined above in a compound of Formula (I); or a salt, solvate or pro-drug thereof.

(VIII) a compound of Formula (IIg)



Formula (IIg)

20 wherein:

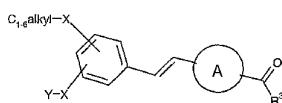
Het is a monocyclic heterocyclyl,  
the Het and C<sub>3-7</sub>cycloalkyl groups are independently optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from R<sup>4</sup>, and  
25 A, X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined above in a compound of Formula (I); or a salt, solvate or pro-drug thereof.

(IX) a compound of Formula (IIh)

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 17 -



Formula (IIIh)

wherein:

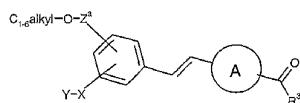
Y is aryl-Z<sup>1</sup>-, wherein aryl is preferably a partially saturated bicyclic carbocyclic ring;

5 Y and the C<sub>1-6</sub>alkyl group are independently optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from R<sup>4</sup>, preferably the C<sub>1-6</sub>alkyl group is unsubstituted, the C<sub>1-6</sub>alkyl group optionally contains a double bond, preferably the C<sub>1-6</sub>alkyl group does not contain a double bond; and

A, X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined above in a compound of Formula (I);

10 or a salt, solvate or pro-drug thereof.

(X) a compound of Formula (IIj)



Formula (IIj)

wherein:

15 X is selected from -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z- or -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-Z-, preferably X is -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z-;

Z is as described above, preferably Z is propylene, ethylene or methylene, more preferably Z is methylene;

Z<sup>a</sup> is selected from a direct bond or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

preferably Z<sup>a</sup> is selected from C<sub>1-2</sub>alkylene or a direct bond; preferably Z<sup>a</sup> is a direct bond;

20 R<sup>6</sup> is selected from: C<sub>1-4</sub>alkyl or hydrogen, preferably methyl or hydrogen;

Y is selected from aryl-Z<sup>1</sup>- or heterocycl-Z<sup>1</sup>-;

Y and the C<sub>1-6</sub>alkyl group are independently optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from R<sup>4</sup>,

25 the C<sub>1-6</sub>alkyl group optionally contains a double bond, preferably the C<sub>1-6</sub>alkyl group does not contain a double bond, and

A, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined above in a compound of Formula (I);

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 18 -

or a salt, solvate or pro-drug thereof.

A further preferred groups of compounds of the invention in either of groups (I)-(IX) above is wherein:

**X** is independently selected from: -O-Z-, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z- or -N(R<sup>6</sup>)-Z-;

5 **Z** is a direct bond or -CH<sub>2</sub>-;

**Z**<sup>1</sup> is selected from a direct bond, -CH<sub>2</sub>- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- or



; and

**R**<sup>3</sup> is as defined above in a compound of Formula (I);

or a salt, solvate or pro-drug thereof.

10 In a further embodiment of the invention there is provided a compound as defined in either of groups (I) to (X) above wherein:

**A** is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furanyl or thiazolyl; preferably **A** is linked to the styryl group at the 2-position of **A**.

In a further embodiment of the invention there is provided a compound as defined in 15 either of groups (I) to (X) above wherein the two Y-X- groups are linked to the phenyl ring in a 2, 5 orientation relative to the styryl group.

The compounds of the invention may be administered in the form of a pro-drug. A pro-drug is a bioprecursor or pharmaceutically acceptable compound being degradable in the body to produce a compound of the invention (such as an ester or amide of a 20 compound of the invention, particularly an in vivo hydrolysable ester). Various forms of prodrugs are known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in

Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen;

25 c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and

f) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

30 The contents of the above cited documents are incorporated herein by reference.

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 19 -

Examples of pro-drugs are as follows. An in-vivo hydrolysable ester of a compound of the invention containing a carboxy or a hydroxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically-acceptable esters for carboxy include

5  $C_1$  to  $C_6$ alkoxymethyl esters for example methoxymethyl,  $C_1$  to  $C_6$ alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters,  $C_3$  to  $C_8$ cycloalkoxycarbonyloxy $C_1$  to  $C_6$ alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters, for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and  $C_1$  to  $C_6$ alkoxycarbonyloxyethyl esters.

An in-vivo hydrolysable ester of a compound of the invention containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters) and  $\alpha$ -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the in-vivo hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group/s. Examples of  $\alpha$ -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy.

A selection of in-vivo hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, 15 benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxy carbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and  $N$ -(dialkylaminoethyl)- $N$ -alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for 20 example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically-acceptable salt of a benzoxazinone derivative of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an 25 ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

A further feature of the invention is a pharmaceutical composition comprising a 30 compound of Formula (I) to (Ic) or (II) to (IIj) as defined above, or a salt, solvate or prodrug thereof, together with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

- 20 -

According to another aspect of the invention there is provided a compound of Formula (Ib) or (Ic), or (II) to (IIj) as defined above for use as a medicament; with the proviso that

5 (i) when A is pyridyl or thiazolyl, m is 1 or 2 and n is 0, R<sup>3</sup> is OH or -O-C<sub>1-6</sub>alkyl, then R<sup>1</sup> is other than halo, amino or nitro;

(ii) when A is pyridyl, m = 0, n = 1, X is -N(CH<sub>3</sub>)- or -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> is OH, then Y cannot be methyl;

(iii) when A is thiazolyl, m is 0, R<sup>3</sup> is OH, then when n is 2 (R<sup>2</sup>)<sub>n</sub> cannot be di-C<sub>1-6</sub>alkyl-O- or C<sub>1-6</sub>alkyl-O- C<sub>1-6</sub>alkenyl-O- and when n is 3 (R<sup>2</sup>)<sub>n</sub> cannot be tri-C<sub>1-6</sub>alkyl-O-;

10 (iv) when A is pyridyl, m is 0 or m is 1 and R<sup>1</sup> is halo, n is 1 and R<sup>2</sup> is phenyl-CH<sub>2</sub>-O-, then R<sup>3</sup> cannot be OH; and

(v) when A is pyridyl, R<sup>3</sup> is OH, m is 0, n is 2 and one of the R<sup>2</sup> groups is phenyl-CH<sub>2</sub>-O-, then the other R<sup>2</sup> group must be other than CH<sub>3</sub>-S- or CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-.

Further according to the invention there is provided a compound of Formula (Ib) or (Ic), or (II) to (IIj) for use in the preparation of a medicament for treatment of a disease mediated through GLK, in particular type 2 diabetes.

The compound is suitably formulated as a pharmaceutical composition for use in this way.

20 According to another aspect of the present invention there is provided a method of treating GLK mediated diseases, especially diabetes, by administering an effective amount of a compound of Formula (Ib) or (Ic), or (II) to (IIj) to a mammal in need of such treatment.

Specific disease which may be treated by the compound or composition of the 25 invention include: blood glucose lowering in Diabetes Mellitus type 2 without a serious risk of hypoglycaemia (and potential to treat type 1), dyslipidemia, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome X, impaired glucose tolerance.

Specific disease which may be treated by the compound or composition of the 30 invention include: blood glucose lowering in Diabetes Mellitus type 2 (and potential to treat type 1); dyslipidaemia; obesity; insulin resistance; metabolic syndrome X; impaired glucose tolerance; polycystic ovary syndrome.

- 21 -

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl *p*-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 22 -

condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and 5 hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable 10 oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

15 Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

20 The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial 25 esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, 30 propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 23 -

one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

5 Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

10 For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the 15 particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information 20 on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a compound of the Formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) will naturally vary according to the nature and severity of the 25 conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In using a compound of the Formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 0.5 mg to 75 mg per kg body weight is received, given if required in divided doses. 30 In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 0.5 mg to 30 mg per kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose

in the range, for example, 0.5 mg to 25 mg per kg body weight will be used. Oral administration is however preferred.

The elevation of GLK activity described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the subject of the present invention, one or more other substances

5 and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment.

Simultaneous treatment may be in a single tablet or in separate tablets. For example in the treatment of diabetes mellitus chemotherapy may include the following main categories of treatment:

- 10 1) Insulin and insulin analogues;
- 2) Insulin secretagogues including sulphonylureas (for example glibenclamide, glipizide) and prandial glucose regulators (for example repaglinide, nateglinide);
- 3) Insulin sensitising agents including PPAR $\gamma$  agonists (for example pioglitazone and rosiglitazone);
- 15 4) Agents that suppress hepatic glucose output (for example metformin);
- 5) Agents designed to reduce the absorption of glucose from the intestine (for example acarbose);
- 6) Agents designed to treat the complications of prolonged hyperglycaemia;
- 7) Anti-obesity agents (for example sibutramine and orlistat);
- 20 8) Anti-dyslipidaemia agents such as, HMG-CoA reductase inhibitors (statins, eg pravastatin); PPAR $\alpha$  agonists (fibrates, eg gemfibrozil); bile acid sequestrants (cholestyramine); cholesterol absorption inhibitors (plant stanols, synthetic inhibitors); bile acid absorption inhibitors (IBAT) and nicotinic acid and analogues (niacin and slow release formulations);
- 25 9) Antihypertensive agents such as,  $\beta$  blockers (eg atenolol, inderal); ACE inhibitors (eg lisinopril); Calcium antagonists (eg. nifedipine); Angiotensin receptor antagonists (eg candesartan),  $\alpha$  antagonists and diuretic agents (eg. furosemide, benzthiazide);
- 10) Haemostasis modulators such as, antithrombotics, activators of fibrinolysis and antiplatelet agents; thrombin antagonists; factor Xa inhibitors; factor VIIa inhibitors;
- 30 30) antiplatelet agents (eg. aspirin, clopidogrel); anticoagulants (heparin and Low molecular weight analogues, hirudin) and warfarin; and

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 25 -

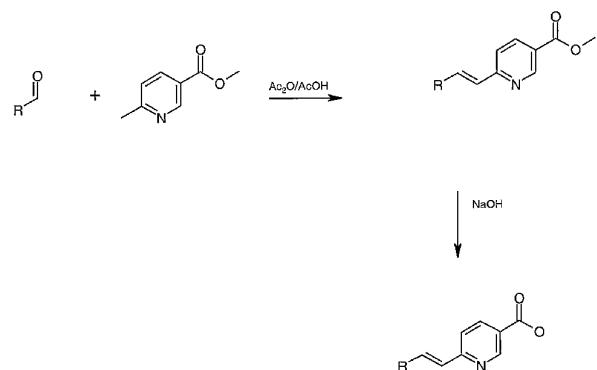
11) Anti-inflammatory agents, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (eg. aspirin) and steroid anti-inflammatory agents (eg. cortisone).

According to another aspect of the present invention there is provided individual compounds produced as end products in the Examples set out below and salts thereof.

5 A compound of the invention, or a salt, pro-drug or solvate thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of such compounds or structurally related compounds. Such processes are illustrated by the following representative schemes (1 to 4) in which variable groups have any of the meanings defined for Formula (I) unless stated otherwise and A is for example depicted as pyridyl. Functional groups may be protected and 10 deprotected using conventional methods.

For examples of protecting groups such as amino and carboxylic acid protecting groups (as well as means of formation and eventual deprotection), see T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991. Note abbreviations used have been listed immediately before the Examples 15 below.

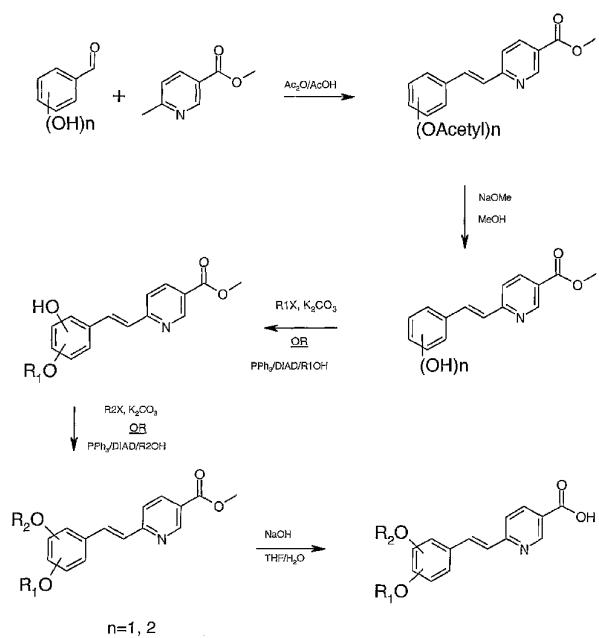
SCHEME 1



WO 03/000262

PCT/GB02/02903

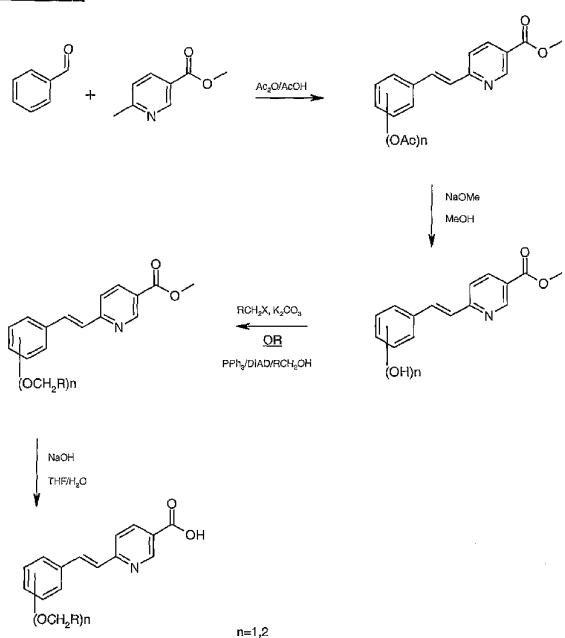
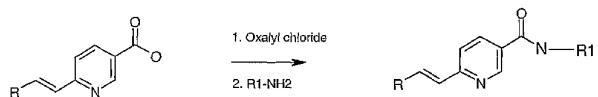
- 26 -

**SCHEME 2**

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 27 -

**SCHEME 3****SCHEME 4**

5

During the preparation process, it may be advantageous to use a protecting group for a functional group within the molecule. Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect

WO 03/000262

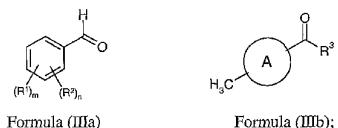
PCT/GB02/02903

- 28 -

removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Processes for the synthesis of compounds of Formula (I) are provided as a further feature of the invention. Thus, according to a further aspect of the invention there is provided a process for the preparation of a compound of Formula (I) which comprises:

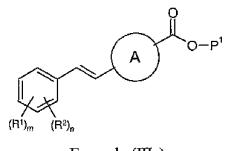
(a) reaction of a compound of Formula (IIIa) with a compound of Formula (IIIb),



Formula (IIIa)

Formula (IIIb):

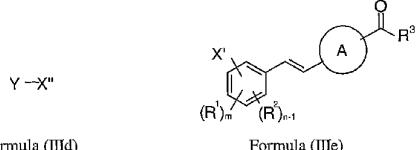
10 (b) for compounds of Formula (I) wherein R<sup>3</sup> is hydrogen, de-protection of a compound of Formula (IIIc),



### Formula (IIIc)

wherein P<sup>1</sup> is a protecting group;

15 (c) reaction of a compound of Formula (III $d$ ) with a compound of Formula (III $e$ ),



### Formula (III $d$ )

### Formula (IIIe)

wherein X' and X'' comprises groups which when reacted together form the group X;

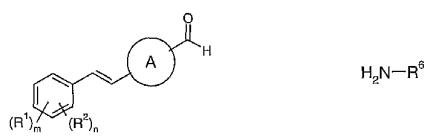
(d) for a compound of Formula (I) wherein  $X$  or  $X^1$  is  $-SO-Z$  or  $-SO_2-Z$ , oxidation of the corresponding compound of Formula (I) wherein  $X$  or  $X^1$  respectively is  $-S-Z$ ; or

(e) for a compound of Formula (I) wherein  $R^3$  is  $NHR^6$ , reaction of a compound of Formula (I) with a compound of Formula (IIIg),

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 29 -



Formula (IIIe)

Formula (IIIg);

and thereafter, if necessary:

- i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);
- 5 ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a salt, pro-drug or solvate thereof.

Specific reaction conditions for the above reactions are as follows:

Process a) – as described above in Scheme 1;

Process b) – as described above in Scheme 1/2

10 Process c) – examples of this process are as follows:

- (i) to form a group when  $\text{X}$  is  $-\text{O}-\text{Z}-$ ,  $\text{X}'$  is a group of formula  $\text{HO}-\text{Z}-$  and  $\text{X}''$  is a leaving group (alternatively  $\text{X}'$  is a group of formula  $\text{L}^2-\text{Z}-$  wherein  $\text{L}^2$  is a leaving group and  $\text{X}''$  is a hydroxyl group), compounds of Formula (IIIe) and (IIIe) are reacted together in a suitable solvent, such as DMF or THF, with a base such as sodium hydride or potassium 15 *tert*-butoxide, at a temperature in the range 0 to 100°C, optionally using metal catalysis such as palladium on carbon or cuprous iodide;
- (ii) to form a group when  $\text{X}$  is  $\text{N}(\text{R}^6)-\text{Z}-$ ,  $\text{X}'$  is a group of formula  $\text{H}-\text{(R}^6\text{)}-\text{Z}-$  and  $\text{X}''$  is a leaving group (alternatively  $\text{X}'$  is a group of formula  $\text{L}^2-\text{Z}-$  wherein  $\text{L}^2$  is a leaving group and  $\text{X}''$  is a group of formula  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{H}$ ), compounds of Formula (IIIe) and (IIIe) are 20 reacted together in a suitable solvent such as THF, an alcohol or acetonitrile, using a reducing agent such as sodium cyano borohydride or sodium trisacetoxyborohydride at room temperature;
- (iii) to form a group when  $\text{X}$  is  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-\text{Z}-$ ,  $\text{X}'$  is a group of formula  $\text{H}-\text{N}(\text{R}^6)-\text{Z}-$  wherein 25  $\text{L}^2$  is a leaving group and  $\text{X}''$  is an activated sulphonyl group such as a group of formula  $-\text{SO}_2-\text{Cl}$ , compounds of Formula (IIIe) and (IIIe) are reacted together in a suitable solvent such as methylene chloride, THF or pyridine, in the presence of a base such as triethylamine or pyridine at room temperature;
- (iv) to form a group when  $\text{X}$  is  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-\text{Z}-$ ,  $\text{X}'$  is an activated sulphonyl group such as a group of formula  $\text{Cl}-\text{SO}_2-\text{Z}-$  group and  $\text{X}''$  is a group of formula  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{L}^2$  wherein  $\text{L}^2$  is

- 30 -

a leaving group, compounds of Formula (IIId) and (IIle) are reacted together in a suitable solvent such as methylene chloride, THF or pyridine, in the presence of a base such as triethylamine or pyridine at room temperature;

(v) to form a group when  $X$  is  $-C(O)N(R^6)-Z-$ ,  $X'$  is a group of formula  $H-N(R^6)-Z-$  wherein 5  $L^2$  is a leaving group and  $X''$  is an activated carbonyl group such as a group of formula  $-C(O)-Cl$ , compounds of Formula (IIId) and (IIle) are reacted together in a suitable solvent such as THF or methylene chloride, in the presence of a base such as triethylamine or pyridine at room temperature;

(vi) to form a group when  $X$  is  $-N(R^6)C(O)-Z-$ ,  $X'$  is an activated carbonyl group such as a 10 group of formula  $Cl-C(O)-Z-$  group and  $X''$  is a group of formula  $-N(R^6)-L^2$  wherein  $L^2$  is a leaving group, compounds of Formula (IIId) and (IIle) are reacted together in a suitable solvent such as THF or methylene chloride, in the presence of a base such as triethylamine or pyridine at room temperature;

(vii) to form a group when  $X$  is  $-CH=CH-Z-$ , a Wittig reaction or a Wadsworth-Emmons 15 Horner reaction can be used. For example,  $X'$  terminates in an aldehyde group and  $Y-X''$  is a phosphine derivative of the formula  $Y-CH-P^*PH_3$  which can be reacted together in a strong base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide, in a suitable solvent such as THF at a temperature between room temperature and 100°C.

*Process d)* - the oxidation of a compound of Formula (I) wherein  $X$  or  $X'$  is  $-S-Z-$  is well 20 known in the art, for example, reaction with metachloroperbenzoic acid (MCPBA) is the presence of a suitable solvent such as dichloromethane at ambient temperature. If an excess of MCPBA is used a compound of Formula (I) wherein  $X$  is  $-S(O_2)-$  is obtained.

*Process e)* - as described above in Scheme 4.

Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature 25 or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Specific examples of protecting groups are given below for the sake of convenience, in which "lower" signifies that the group to which it is applied preferably has 1-4 carbon atoms. It 30 will be understood that these examples are not exhaustive. Where specific examples of methods for the removal of protecting groups are given below these are similarly not exhaustive. The use

of protecting groups and methods of deprotection not specifically mentioned is of course within the scope of the invention.

A carboxy protecting group may be the residue of an ester-forming aliphatic or araliphatic alcohol or of an ester-forming silanol (the said alcohol or silanol preferably containing 5 1-20 carbon atoms). Examples of carboxy protecting groups include straight or branched chain (C<sub>1-12</sub>)alkyl groups (e.g. isopropyl, t-butyl); lower alkoxy lower alkyl groups (e.g. methoxymethyl, ethoxymethyl, isobutoxymethyl; lower aliphatic acyloxy lower alkyl groups, (e.g. acetoxyethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl); lower alkoxy carbonyloxy lower alkyl groups (e.g. 1-methoxycarbonyloxyethyl, 1-ethoxycarbonyloxyethyl); aryl lower alkyl 10 groups (e.g. p-methoxybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl and phthalidyl); tri(lower alkyl)silyl groups (e.g. trimethylsilyl and t-butyldimethylsilyl); tri(lower alkyl)silyl lower alkyl groups (e.g. trimethylsilylethyl); and (2-6C)alkenyl groups (e.g. allyl and vinyl ethyl).

Methods particularly appropriate for the removal of carboxyl protecting groups include for example acid-, metal- or enzymically-catalysed hydrolysis.

15 Examples of hydroxy protecting groups include lower alkenyl groups (e.g. allyl); lower alkanoyl groups (e.g. acetyl); lower alkoxy carbonyl groups (e.g. t-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl groups (e.g. allyloxycarbonyl); aryl lower alkoxy carbonyl groups (e.g. benzoyloxycarbonyl, p-methoxybenzylloxycarbonyl, o-nitrobenzylloxycarbonyl, p-nitrobenzylloxycarbonyl); tri lower alkyl/arylsilyl groups (e.g. trimethylsilyl, 20 t-butyldimethylsilyl, t-butyldiphenylsilyl); aryl lower alkyl groups (e.g. benzyl) groups; and triaryl lower alkyl groups (e.g. triphenylmethyl).

Examples of amino protecting groups include formyl, aralkyl groups (e.g. benzyl and substituted benzyl, e.g. p-methoxybenzyl, nitrobenzyl and 2,4-dimethoxybenzyl, and triphenylmethyl); di-p-anisylmethyl and furylmethyl groups; lower alkoxy carbonyl (e.g. 25 t-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl (e.g. allyloxycarbonyl); aryl lower alkoxy carbonyl groups (e.g. benzyloxycarbonyl, p-methoxybenzylloxycarbonyl, o-nitrobenzylloxycarbonyl, p-nitrobenzylloxycarbonyl); trialkylsilyl (e.g. trimethylsilyl and t-butyldimethylsilyl); alkylidene (e.g. methylidene); benzylidene and substituted benzylidene groups.

Methods appropriate for removal of hydroxy and amino protecting groups include, for 30 example, acid-, base, metal- or enzymically-catalysed hydrolysis, or photolytically for groups such as o-nitrobenzylloxycarbonyl, or with fluoride ions for silyl groups.

Examples of protecting groups for amide groups include aralkoxymethyl (e.g. benzyloxymethyl and substituted benzyloxymethyl); alkoxy methyl (e.g. methoxymethyl and

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 32 -

trimethylsilylethoxymethyl); tri alkyl/arylsilyl (e.g. trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, t-butyldiphenylsilyl); tri alkyl/arylsilyloxymethyl (e.g. t-butyldimethylsilyloxymethyl, t-butyldiphenylsilyloxymethyl); 4-alkoxyphenyl (e.g. 4-methoxyphenyl); 2,4-di(alkoxy)phenyl (e.g. 2,4-dimethoxyphenyl); 4-alkoxybenzyl (e.g. 4-methoxybenzyl); 2,4-di(alkoxy)benzyl (e.g. 5 2,4-di(methoxy)benzyl); and alk-1-enyl (e.g. allyl, but-1-enyl and substituted vinyl e.g. 2-phenylvinyl).

Aralkoxymethyl, groups may be introduced onto the amide group by reacting the latter group with the appropriate aralkoxymethyl chloride, and removed by catalytic hydrogenation.

Alkoxyethyl, tri alkyl/arylsilyl and tri alkyl/silyloxymethyl groups may be introduced by 10 reacting the amide with the appropriate chloride and removing with acid; or in the case of the silyl containing groups, fluoride ions. The alkoxyphenyl and alkoxybenzyl groups are conveniently introduced by arylation or alkylation with an appropriate halide and removed by oxidation with ceric ammonium nitrate. Finally alk-1-enyl groups may be introduced by reacting the amide with the appropriate aldehyde and removed with acid.

15

The present invention also relates to the use of a GLK activator for the combined treatment of diabetes and obesity. GLK and GLKRP and the  $K_{ATP}$  channel are expressed in neurones of the hypothalamus, a region of the brain that is important in the regulation of energy balance and the control of food intake [14-18]. These neurones have been shown to 20 express orectic and anorectic neuropeptides [15, 19, 20] and have been assumed to be the glucose-sensing neurones within the hypothalamus that are either inhibited or excited by changes in ambient glucose concentrations [17, 19, 21, 22]. The ability of these neurones to sense changes in glucose levels is defective in a variety of genetic and experimentally induced models of obesity [23-28]. Intracerebroventricular (icv) infusion of glucose analogues, that 25 are competitive inhibitors of glucokinase, stimulate food intake in lean rats [29, 30]. In contrast, icv infusion of glucose suppresses feeding [31]. Thus, small molecule activators of GLK may decrease food intake and weight gain through central effects on GLK. Therefore, GLK activators may be of therapeutic use in treating eating disorders, including obesity, in addition to diabetes. The hypothalamic effects will be additive or synergistic to the effects of 30 the same compounds acting in the liver and/or pancreas in normalising glucose homeostasis, for the treatment of Type 2 diabetes. Thus the GLK/GLKRP system can be described as a potential "Diabesity" target (of benefit in both Diabetes and Obesity).

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 33 -

This according to a second aspect of the invention there is provided the use of a GLK activator in the preparation of a medicament for the combined treatment or prevention of diabetes and obesity.

According to a further feature of the second aspect of the invention there is  
5 provided a method of combined treatment, in a warm-blooded animal, of diabetes and  
obesity, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of a  
GLK activator, or a pharmaceutically-acceptable salt, pro-drug or solvate thereof.

According to a further feature of the second aspect of the invention there is  
provided a pharmaceutical composition comprising a GLK activator, or a pharmaceutically  
10 acceptable salt, prodrug or solvate thereof, in admixture with a  
pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for the combined treatment of diabetes and  
obesity in a warm-blooded animal.

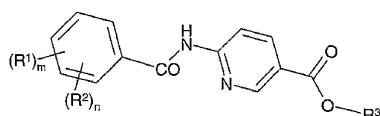
According to a further feature of the second aspect of the invention there is provided the  
use a GLK activator in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of  
15 diabetes and obesity, wherein the GLK activator is a compound of Formula (I) above.

According to a further feature of the second aspect of the invention there is  
provided a method of combined treatment, in a warm-blooded animal, of diabetes and  
obesity, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of a  
GLK activator, or a pharmaceutically-acceptable salt, pro-drug or solvate thereof, wherein  
20 the GLK activator is a compound of Formula (I) above.

According to a further feature of the second aspect of the invention there is  
provided a pharmaceutical composition comprising a GLK activator, or a pharmaceutically  
acceptable salt, prodrug or solvate thereof, in admixture with a  
pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for the combined treatment of diabetes and  
25 obesity in a warm-blooded animal, wherein the GLK activator is a compound of Formula  
(I) above.

According to a further feature of the second aspect of the invention there is provided the  
use a GLK activator in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of  
diabetes and obesity, wherein the GLK activator is a compound of Formula (IV) below.

- 34 -



Formula (IV)

wherein

- m** is 0, 1 or 2;
- 5      **n** is 0, 1, 2, 3 or 4;
- and **n + m > 0**;
- each **R<sup>1</sup>** is independently selected from OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>alkyl, -N-di-(C<sub>1-4</sub>alkyl), CN or formyl;
- 10     each **R<sup>2</sup>** is the group **Y-X-**  
wherein each **X** is a linker independently selected from:  
-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO<sub>2</sub>-Z-, -N(R<sup>6</sup>)-Z-,  
-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-Z-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R<sup>6</sup>)CO-Z-,  
-CON(R<sup>6</sup>)-Z-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>-Z-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-Z-, -C(O)-Z- or a direct  
15     bond;
- each **Z** is independently a direct bond or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;
- each **Y** is independently selected from aryl-Z<sup>1</sup>-, heterocycll-Z<sup>1</sup>-, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl-Z<sup>1</sup>-,  
C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl or -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>; wherein each **Y** is  
independently optionally substituted by up to 3 **R<sup>4</sup>** groups;
- 20     each **R<sup>4</sup>** is independently selected from halo, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl,  
-OC<sub>1-6</sub>alkyl, -COOH, -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, OH or phenyl,  
or **R<sup>5</sup>-X<sup>1</sup>-**, where **X<sup>1</sup>** is independently as defined in **X** above and **R<sup>5</sup>** is  
selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, phenyl, naphthyl, heterocycll  
or C<sub>3-7</sub>cycloalkyl; and **R<sup>5</sup>** is optionally substituted by halo, C<sub>1-6</sub>alkyl,  
-CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH or -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl,  
25     wherein each phenyl, naphthyl or heterocycll ring in **R<sup>5</sup>** is optionally  
substituted by halo, CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, -OC<sub>1-6</sub>alkyl, COOH,  
-C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl or OH;

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 35 -

each  $Z^1$  is independently a direct bond or a group of the formula

$-(CH_2)_p-C(R^6)_2-(CH_2)_q-$ ;

$R^3$  is selected from hydrogen or  $C_{1-6}$ alkyl; and

$R^6$  is independently selected from hydrogen,  $C_{1-6}$ alkyl or  $-C_{2-4}$ alkyl-O- $C_{1-4}$ alkyl;

5 each  $a$  is independently 1, 2 or 3;

$p$  is an integer between 0 and 2;

$q$  is an integer between 0 and 2;

and  $p + q < 4$ .

According to a further feature of the second aspect of the invention there is

10 provided a method of combined treatment, in a warm-blooded animal, of diabetes and obesity, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of a GLK activator, or a pharmaceutically-acceptable salt, pro-drug or solvate thereof, wherein the GLK activator is a compound of Formula (IV).

According to a further feature of the second aspect of the invention there is

15 provided a pharmaceutical composition comprising a GLK activator, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, in admixture with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for the combined treatment of diabetes and obesity in a warm-blooded animal, wherein the GLK activator is a compound of Formula (IV).

20 Further examples of GLK activators are contained in International Application numbers:

WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707,

WO 02/08209 and WO 02/14312. The contents of aforesaid International Applications are hereby incorporated by reference.

25 In a further feature of the second aspect of the invention there is provided the use a GLK activator in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of diabetes and obesity, wherein the GLK activator is a compound exemplified in aforesaid International Applications or falls within the scope of aforesaid International Applications.

According to a further feature of the second aspect of the invention there is  
provided a method of combined treatment, in a warm-blooded animal, of diabetes and  
30 obesity, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of a GLK activator, wherein the GLK activator is a compound exemplified in aforesaid International Applications or falls within the scope of aforesaid International Applications.

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 36 -

According to a further feature of the second aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a GLK activator, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, in admixture with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for the combined treatment of diabetes and 5 obesity in a warm-blooded animal, wherein the GLK activator is a compound exemplified in aforesaid International Applications or falls within the scope of aforesaid International Applications.

The identification of compounds that are useful in the combined treatment of diabetes and obesity is the subject of the present invention. These properties may be assessed, for 10 example, by measuring changes in food intake, feeding-related behaviour (eg. feeding, grooming, physical activity, rest) and body weight separately or together with measuring plasma or blood glucose or insulin concentrations with or without an oral glucose load/food in a variety of animal models such as ob/ob mouse, db/db mouse, Fatty Zucker rat, Zucker diabetic rat (ZDF), streptozotocin-treated rats or mice or diet-induced obese mice or rats, as 15 described in Sima & Shafir, 2001, *Animal Models of Diabetes, A Primer* (Harwood Academic Publishers, Netherlands) or in animals treated with glucose directly into the brain or in animals rendered diabetic by treatment with streptozotocin and fed a high fat diet (*Metabolism* 49: 1390-4, 2000).

GLK activators may be used in the combined treatment of diabetes and obesity alone or 20 in combination with one or more additional therapies. Such combination therapy may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Simultaneous treatment may be in a single tablet or in separate tablets. Examples of agents which may be used in combination therapy include those listed in paragraphs 1) -11) above, as drugs which may be used with compounds of Formula (I).

25

The following examples of Compounds of Formula (I) – (Ic) are for illustration purposes and are not intended to limit the scope of this application. Each exemplified compound represents a particular and independent aspect of the invention. In the following non-limiting Examples, unless otherwise stated:

30 (i) evaporation were carried out by rotary evaporation in vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by filtration;

- 37 -

(ii) operations were carried out at room temperature, that is in the range 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon or nitrogen;

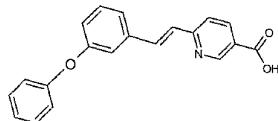
(iii) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;

5 (iv) the structures of the end-products of the Formula (I) were confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) and mass spectral techniques; proton magnetic resonance chemical shift values were measured on the delta scale and peak multiplicities are shown as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; br, broad; q, quartet, quin, quintet;

10 (v) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatography (TLC), high-performance liquid chromatography (HPLC), infra-red (IR) or NMR analysis;

(vi) chromatography was performed on silica (Merck Silica gel 60, 0.040 - 0.063 mm, 230 - 400 mesh); and

15 (vi) Biotage cartridges refer to pre-packed silica cartridges (from 40g up to 400g), eluted using a biotage pump and fraction collector system; Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK.

**EXAMPLE A****20 Scheme 1: Preparation of 6-(E-3-phenoxy-phenyl-vinyl)-nicotinic acid**

To a mixture of 6-methylnicotinate (151 mg, 1 mmol), acetic anhydride (541 mg, 5.3 mmol) and acetic acid (52 mg, 0.87 mmol) was added 3-(hydroxybenzyl)benzaldehyde (201 mg, 1.01 mmol). The reaction was heated to 120°C for 24 hours and was then cooled to room 25 temperature before ethyl acetate (5 ml) and water (5 ml) were added. The biphasic mixture was separated and the organic phase was washed with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate (5 ml). The organic phase was then filtered through magnesium sulfate absorbed onto silica gel and was concentrated *in vacuo*. The crude product was

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

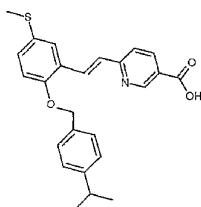
- 38 -

chromatographed on Kieselgel 60, eluting with a gradient of 10-40% ethyl acetate in *iso*-hexane to give the product as a white solid (162 mg, 49% yield); MS [M+H]<sup>+</sup> 332.

The product from the previous step (162 mg) was dissolved in a mixture of THF (2.5 ml) and 5 1M aqueous NaOH solution (1.25 ml) and was then heated for 2 hours at 60°C. The reaction was allowed to cool to room temperature overnight and was then reduced *in vacuo* to remove the THF. 1N aqueous HCl was added to precipitate out 6-(E-3-phenoxy-phenyl)-vinyl-  
nicotinic acid which was isolated by filtration as a white solid (117 mg, 76% yield); H<sup>1</sup> NMR  
δ (d<sup>6</sup>-DMSO) 6.95-7.85 (12H, m), 8.25 (1H, dd), 9.05 (1H, d), 13.30 (1H, br, s); MS [M+H]<sup>+</sup>  
10 318.

**EXAMPLE B**

**Scheme 2: Preparation of 6-(E-2-[2-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methylsulfonyl-phenyl]-vinyl)-nicotinic acid**



15

Sodium hydride (160 mg, 60% w/w in mineral oil, 4 mmol) was added to a solution containing 4-isopropylbenzyl chloride (350 μL, 2.1 mmol) and 6-[E-2-(2-hydroxy-5-methylsulfonylphenyl)-vinyl]-nicotinic acid, methyl ester (600 mg, 2 mmol) in DMF (20 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was 20 concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in THF (10 mL). Methanol (4 mL) and aqueous sodium hydroxide (4 mL, 1M) were added and the solution was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* before being dissolved in water (10 mL). This solution was acidified with hydrochloric acid (1M) and the resulting precipitate was isolated by filtration, washed with water and dried *in vacuo*. The 25 product was obtained as a yellow solid (880 mg, quant.) δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.2 (1H, s), 9.01 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.04 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.39 (2H,

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 39 -

d), 7.29-7.20 (3H, m), 7.11 (1H, d), 5.18 (4H, s), 2.87 (1H, septet), 2.51 (3H and residual DMSO-*d*<sub>5</sub>, s), and 1.19 (6H, d); <sup>m/z</sup> (LCMS) (ESI+) 420 (MH<sup>+</sup>); (ESI-) 418 (M-H).

**EXAMPLE C**5 **Scheme 2: Preparation of 6-[E-2-(2-hydroxy-5-methylsulfonylphenyl)-vinyl]-nicotinic acid, methyl ester**

Sodium methoxide (2.29 g, 42.4 mmol) was added to a suspension of 6-[E-2-(2-acetoxy-5-methylsulfonylphenyl)-vinyl]-nicotinic acid, methyl ester (13.26g, 38.55 mmol) in methanol (200 mL). The mixture was heated at 60°C for 3 hours. The reaction mixture was concentrated 10 *in vacuo* and water was added followed by enough hydrochloric acid (1M) to acidify the solution. The resultant precipitate was isolated by filtration, washed with water and dried *in vacuo*. This procedure afforded the product as a yellow solid (8.8g, 76%) <sup>m/z</sup> (LCMS) (ESI+) 302 (MH<sup>+</sup>); (ESI-) 300 (M-H).

15 **EXAMPLE D****Scheme 2: Preparation of 6-[E-2-(2-acetoxy-5-methylsulfonylphenyl)-vinyl]-nicotinic acid, methyl ester**

2-hydroxy-5-methylsulfonylbenzaldehyde (5.05 g, 30 mmol) was dissolved in acetic anhydride (8 mL). Methyl 6-methylnicotinate (4.54 g, 30 mmol) and acetic acid (1.7 mL, 30 mmol) were 20 added. The mixture was heated to 120°C and stirred for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature before being poured into water (200 mL). The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (200 mL). The extract was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford a brown solid. This material was triturated with ethanol to give 6-[E-2-(2-acetoxy-5-methylsulfonylphenyl)-vinyl]-nicotinic 25 acid, methyl ester as a colourless solid (7.33 g, 71%)  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.06 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 7.77-7.68 (3H, m), 7.50 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.15 (1H, d), 3.86 (3H, s), 2.55 (3H, s), and 2.36 (3H, s); <sup>m/z</sup> (ESI+) 344 (MH<sup>+</sup>).

WO 03/000262

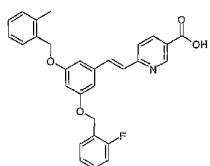
PCT/GB02/02903

- 40 -

### EXAMPLE E

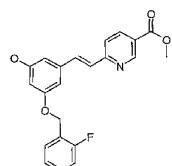
---

**Scheme 3: Preparation of**



Compound (a) (260mg 0.69mm) was stirred with potassium carbonate (286mg 2.07mm), 5 potassium iodide (catalytic) and 2-methylbenzyl bromide (0.101ml 0.76mm) in dimethylformamide at 60°C overnight.

### Compound (a)



10

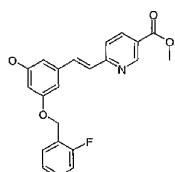
Water (5ml) was added to the cooled reaction and the mixture was filtered, washed well with water and dried under vacuum at room temperature. The compound was purified by bond elute chromatography, eluting with 20% ethyl acetate/isohexane. The product from this column was stirred with 2N sodium hydroxide ( 1.725ml 3.45mm ) in tetrahydrofuran ( 4ml )

15 methyl alcohol (2ml) and water (2ml) for 3hours at room temperature. The mixture was then evaporated to dryness, diluted with water and acidified with 2N hydrochloric acid to give a precipitate. The precipitate was filtered off, washed well with water and dried at room temperature under vacuum to give the product. (270mg 83.4% ) Nmr dmso-d<sub>6</sub>(d) 2.34 (3H s), 5.11-5.23 (4H d) 6.72 (1H s) 7.05 (2H s) 7.15-7.35 (5H m) 7.4-7.5 (3H m) 7.55-7.65 (2H m) 7.68-7.78 (1H d) 8.18-8.23 (1H d) 9.03 (1H s) M.S. - MH<sup>+</sup> 470.

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

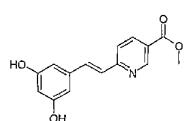
- 41 -

**EXAMPLE F****Scheme 3: Preparation of**

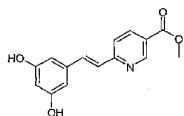
5 Compound (b) (9.65g 35.61mm) was stirred with 2-fluorobenzyl bromide (4.29ml 35.61mm), potassium carbonate (14.74g 106.83mm) potassium iodide (1.0g 6mm catalytic) in dimethylformamide (40ml).

Compound (b)

10



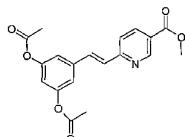
After cooling, the mixture was poured into water and extracted into ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give the crude product. Chromatography on silica using 0.6% methanol/methylene chloride, followed by 10% methanol/methylene chloride gave the pure product (1.89g 14%). M.S.  $MH^+$  380.

**EXAMPLE G****Scheme 3: Preparation of**

20

- 42 -

The diacetyl derivative (15.36g 43mm) of the structure above was stirred at room temperature with 4N sodium methoxide (9.8ml 43mm) in tetrahydrofuran (10ml) and methanol (10ml) for 1 hour. The mixture was evaporated diluted with water and acidified with hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered off washed with water and 5 vacuum dried at 50°C to give the product (11.2g 96.1%) MS  $MH^+$  272

**EXAMPLE H****Scheme 3: Preparation of**

10 3,5-Dihydroxybenzaldehyde (10.0g 72.46mm) was stirred with 6-methyl methyl nicotinate (10.94g 72.46mm) in acetic acid (3.7ml 65mm) and acetic anhydride (37ml 0.39m) at 120°C overnight. On cooling the brown solid mixture was diluted with ethyl acetate. The insoluble material was filtered off and washed with ethyl acetate to give the product (15.36g) The remaining organic solubles were washed with water then added to sodium bicarbonate and the 15 solid filtered off washed with water and vacuum dried (1.78g). Both the solids were identical and so were combined to give the final product (17.14g 66.6%) MS  $MH^+$  356.

**EXAMPLE I****Scheme 4: Preparation of 6-(E-2-[(2-benzyloxy)-5-methylsulfonyl-phenyl]-vinyl)-**

20 **nicotinic acid, methyl sulphonamide**

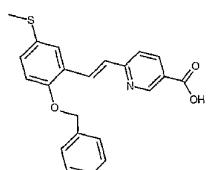
To a suspension of Compound (c) (100mg) in dichloromethane (10ml) was added methanesulfonamide (38mg), 4-dimethylaminopyridine (130mg), then 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (102mg). The mixture was stirred for 20 hours at ambient temperature. Diluted with dichloromethane (20ml), washed with 2M 25 hydrochloric acid (10ml), brine (15ml), and dried over Magnesium sulfate. Volatile material was removed by evaporation to give the title product (112mg), as a solid.  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) 2.48 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.25 (m, 1H+ $CDCl_3$ ), 7.33-7.48 (m, 7H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.26 (s, 1H). MS ES $^+$  455.13 ( $M+H$ ) $^+$ .

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

43

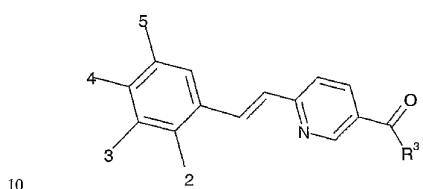
### Compound (c)



## 5 EXAMPLE J

By analogous methods to those described compounds J<sub>1-127</sub> listed in Table 1 were also made.

Table 2 gives the parent molecular weight, mass spec data and the synthetic scheme for the compounds listed in Table 1.



In compounds 1-114 R<sup>3</sup> is OH; in compounds 115-123 R<sup>3</sup> is methoxy; in compound 124 R<sup>3</sup> is methylsulphonylamino; in compound 125 R<sup>3</sup> is methoxyamino; in compounds 126-127 R<sup>3</sup> is 2-hydroxyethylamide.

15 Compound 2 corresponds to the product of Example A. Compound 36 corresponds to the product of Example B. Compound 101 corresponds to Example E. Compound 124 corresponds to the product of Example I.

TABLE 1

Compound number	2	3	4	5
1	H	Methylthio	H	H
2	H	Phenoxy	H	H

- 44 -

Compound number	2	3	4	5
3	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>
4	H	Benxyloxy	H	H
5	OH	Br	H	Br
6	4-ChloroPhenylthio	H	H	NO <sub>2</sub>
7	4-MethylPhenylthio	H	H	NO <sub>2</sub>
8	Chloro	H	H	Ethoxy
9	Chloro	H	H	Chloro
10	Chloro	H	H	CF <sub>3</sub>
11	H	H	(5-t-Butyl)-thiazol-2-yl	H
12	H	(4-t-Butyl)-Phenoxy	H	H
13	Bromo	H	H	OMe
14	Bromo	H	H	OEt
15	1-morpholino	H	H	NO <sub>2</sub>
16	3-Trifluoromethyl-phenoxy	H	H	NO <sub>2</sub>
17	methoxy	H	H	SMe
18	4-Fluorobenzyloxy	H	H	SMe
19	4-Methoxybenzyloxy	H	H	SMe
20	OH	H	H	SMe
21	OH	H	H	OMe
22	Allyloxy	H	H	SMe
23	Cyclopropyl methoxy	H	H	SMe
24	O-3-Pentyl	H	H	SMe
25	benzyloxy	H	H	OMe
26	Benzyl	H	H	SMe
27	H	4-Fluorophenyl	H	H
28	H	4-Chlorophenoxy	H	H
29	H	OMe	H	OMe
30	H	4-Methoxyphenoxy	H	H
31	Fluoro	H	H	Trifluoromethyl
32	4-ChloroPhenylthio	H	H	H
33	3-Carboxybenzyloxy	H	H	SMe
34	4-Carboxybenzyloxy	H	H	SMe
35	3-Nitrobenzyloxy	H	H	SMe
36	4-Isopropylbenzyloxy	H	H	SMe
37	4-Methylsulphonylbenzyloxy	H	H	SMe
38	3,5-	H	H	SMe

- 45 -

Compound number	2	3	4	5
	Difluorobenzylxy			
39	4-Vinylbenzylxy	H	H	SMe
40	2,4-Difluorobenzylxy	H	H	SMe
41	3-Trifluoromethyl-4-fluorobenzylxy	H	H	SMe
42	3-Trifluoromethylbenzylxy	H	H	SMe
43	3,4-Methylenedioxybenzylxy	H	H	SMe
44	3-Fluorobenzylxy	H	H	SMe
45	2-Methylbenzylxy	H	H	SMe
46	3-Methylbenzylxy	H	H	SMe
47	2-Fluorobenzylxy	H	H	SMe
48	4-Bromobenzylxy	H	H	SMe
49	4-Methylbenzylxy	H	H	SMe
50	3-Methoxybenzylxy	H	H	SMe
51	3,4-Difluorobenzylxy	H	H	SMe
52	3-Carboxybenzylxy	H	H	H
53	3,5-Difluorobenzylxy	H	H	H
54	2-Cyanobenzylxy	H	H	H
55	2-Methylbenzylxy	H	H	H
56	2,4-Difluorobenzylxy	H	H	H
57	3-Trifluoromethylbenzylxy	H	H	H
58	2,5-Difluorobenzylxy	H	H	H
59	3,4-Methylenedioxybenzylxy	H	H	H
60	3-Fluorobenzylxy	H	H	H
61	2-Fluorobenzylxy	H	H	H
62	4-Fluorobenzylxy	H	H	H
63	3-Methoxybenzylxy	H	H	H
64	3-Phenylallyloxy	H	H	SMe
65	3-Phenylpropoxy	H	H	SMe
66	Cyclohexylmethoxy	H	H	SMe

- 46 -

Compound number	2	3	4	5
67	2-N-Methylpyrrolidino-2-Ethoxy	H	H	SMe
68	2-(4-Bromophenoxy)-ethoxy	H	H	SMe
69	2-Hydroxy-2-Trifluoromethyl-ethoxy	H	H	SMe
70	4-(3,5-dimethylisoxazolo)-methoxy	H	H	SMe
71	2-(2-1,3-diazolo)-ethoxy	H	H	SMe
72	2-Carboxyfurano-methoxy	H	H	SMe
73	H	2-Chlorobenzylxy	H	H
74	Benzylxy	H	H	2-Methoxy-ethoxy
75	2-Methylbenzylxy	H	H	2-Methoxy-ethoxy
76	Benzylxy	H	H	Trifluoromethoxy
77	3-Methylbenzylxy	H	H	Trifluoromethoxy
78	Hydroxy	H	H	t-Butyl
79	3-(5-methyl)isoxazolo-methoxy	H	H	SMe
80	2-Furanomethoxy	H	H	SMe
81	3-Pyridomethoxy	H	H	SMe
82	2-Thiophenomethoxy	H	H	SMe
83	3-Thiophenomethoxy	H	H	SMe
84	Benzylxy	H	H	2-Cyano-benzylxy
85	4-Phenylcarbamoyl-benzylxy	H	H	SMe
86	4-Carbamoyl-benzylxy	H	H	SMe
87	4-benzoyl-benzylxy	H	H	SMe
88	4-Sulphamoyl-	H	H	SMe

Compound number	2	3	4	5
	benzyloxy			
89	4-Carboxymethylbenzyloxy	H	H	SMe
90	4-(2-Methylcarboxy)phenylbenzyloxy	H	H	SMe
91	4-Carboxymethoxybenzyloxy	H	H	SMe
92	4-Cyanobenzyloxy	H	H	SMe
93	4-Nitrobenzyloxy	H	H	SMe
94	H	2-Cyanobenzyloxy	H	2-Cyanobenzyloxy
95	H	2-Fluorobenzyloxy	H	2-Fluorobenzyloxy
96	H	2-Chlorobenzyloxy	H	2-Chlorobenzyloxy
97	H	3-(5-methyl)isoxazolylmethoxy	H	3-(5-methyl)isoxazolylmethoxy
98	H	2-[2-methylthiazol-4-yl]ethoxy	H	2-[4-(2-methylthiazolyl)ethoxy
99	H	Benzyloxy	H	2-Fluorobenzyloxy
100	H	2-chlorobenzyloxy	H	2-Fluorobenzyloxy
101	H	2-Methylbenzyloxy	H	2-Fluorobenzyloxy
102	H	2-Cyanobenzyloxy	H	2-Fluorobenzyloxy
103	H	2-Trifluoromethylbenzyloxy	H	2-Fluorobenzyloxy
104	H	2-Trifluoromethoxybenzyloxy	H	2-Fluorobenzyloxy
105	H	2-Methoxybenzyloxy	H	2-Fluorobenzyloxy
106	H	2-[2-methylthiazol-4-yl]ethoxy	H	Isopropoxy
107	H	2-[2-methylthiazol-4-yl]ethoxy	H	2-Pyridylmethoxy
108	H	5-methylisoxazol-3-yl-	H	Isopropoxy

- 48 -

Compound number	2	3	4	5
		methoxy		
109	H	5-methylisoxazol-3-yl-methoxy	H	2-Methyl-benzylxy
110	H	5-methylisoxazol-3-yl-methoxy	H	4-(2-methyl)-thiazolyl-methoxy
111	H	2-[4-methylthiazol-5-yl]-ethoxy	H	2-Methyl-benzylxy
112	H	2-[4-methylthiazol-5-yl]-ethoxy	H	3-(5-methyl)-isoxazolyl-methoxy
113	4-Isopropylbenzylxy	H	H	Methyl-sulphoxy
114	Benzylxy	H	H	Methyl-sulphonyl
115	Ethylthio	Methoxy	H	H
116	Hydroxy	H	H	Methylthio
117	H	2-chlorobenzylxy	H	H
118	H	2-[4-methylthiazol-5-yl]-ethoxy	H	Isopropoxy
119	H	2-[4-methylthiazol-5-yl]-ethoxy	H	2-Pyridyl-methoxy
120	H	5-methylisoxazol-3-yl-methoxy	H	Isopropoxy
121	H	5-methylisoxazol-3-yl-methoxy	H	2-Methyl-benzylxy
122	H	5-methylisoxazol-3-yl-methoxy	H	2-[4-(2-methyl)-thiazolyl]-ethoxy
123	H	2-[4-methylthiazol-5-yl]-ethoxy	H	2-Methyl-benzylxy
124	Benzylxy	H	H	Methylthio
125	Benzylxy	H	H	Methylthio
126	Benzylxy	H	H	Bromo
127	Benzylxy	H	H	Methylthio

TABLE 2

Compound Number	Parent Molecular Weight	Mass Spec (+ve / -ve)	Synthetic scheme
1	271.34	272,	1
2	317.35	318,	1
3	361.25	362,	1
4	331.37	332,	1
5	399.04	398,400,402,	1
6	412.85	411,413	1
7	392.44	391,393	1
8	303.75	302,304	1
9	294.14	295,293	1
10	327.69	326,328	1
11	364.47	365,363	1
12	373.46	374,372	1
13	334.17	334,336	1
14	348.2	348,350	1
15	355.35	354,356	1
16	430.34	431,	1
17	301.37	302,300	2
18	395.46	396,394	2
19	407.49	408,406	2
20	287.34	288,286	2
21	271.28	272,270	2
22	327.41	328,	2
23	341.43	342,	2
24	357.48	358,	2
25	361.4	362,360	2
26	377.47	378,376	2
27	319.34	320,318	2
28	351.79	352,350	2
29	285.3	286,284	2
30	347.37	348,346	2
31	311.24	312,310	2
32	367.86	368,366	2
33	421.48	422,	2
34	421.48	422,420	2
35	422.46	423,421	2
36	419.55	420,418	2
37	455.56	456,454	2
38	413.45	414,412	2
39	403.5	404,402	2
40	413.45	414,412	2
41	463.45	464,462	2
42	445.46	446,444	2

- 50 -

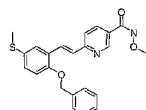
Compound Number	Parent Molecular Weight	Mass Spec (+ve / -ve)	Synthetic scheme
43	421.48	422,420	2
44	395.46	396,394	2
45	391.49	392,390	2
46	391.49	392,390	2
47	395.46	396,394	2
48	456.36	456,458,45 4,456	2
49	391.49	392,390	2
50	407.49	408,406	2
51	413.45	414,412	2
52	375.38	376,374	2
53	367.36	368,366	2
54	356.38	357,355	2
55	345.4	346,344	2
56	367.36	368,366	2
57	399.37	400,398	2
58	367.36	368,366	2
59	375.38	376,374	2
60	349.36	350,348	2
61	349.36	350,348	2
62	349.36	350,348	2
63	361.4	362,360	2
64	403.5	404,402	2
65	405.52	406,404	2
66	383.51	384,382	2
67	398.53	399,397	2
68	486.39	486,488,48 4,486	2
69	399.39	400,398	2
70	396.47	397,395	2
71	387.46	388,386	2
72	411.44	412,410	2
73	365.82	366,	2
74	405.45	406	2
75	419.48	420	2
76	415.37	416	2
77	429.4	430	2
78	297.36	298,296	2
79	382.44	383,	2
80	367.43	368,	2
81	378.45	379,	2
82	383.49	384,	2
83	383.49	384,	2
84	462.51	463	2

WO 03/000262

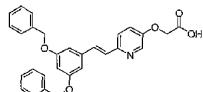
PCT/GB02/02903

- 51 -

Compound Number	Parent Molecular Weight	Mass Spec (+ve / -ve)	Synthetic scheme
85	496.59	497	2
86	420.49	421	2
87	481.57	482	2
88	456.54	457	2
89	435.5	436	2
90	511.6	512	2
91	451.5	452	2
92	402.48	403	2
93	422.46	423	2
94	487.52	488	2
95	473.48	474	2
96	506.39	506	2
97	447.45	448,446	2
98	507.63	508	2
99	455.49	456,454	3
100	489.94	490,492,488,490	3
101	469.52	470,68	3
102	480.5	481,479	3
103	523.49	524,522	3
104	539.49	540,538	3
105	485.52	486,484	3
106	424.52	425,423	3
107	473.55	474,472	3
108	394.43	395,393	3
109	456.5	457,455	3
110	463.52	464,462	3
111	486.59	487,485	3
112	477.54	478,476	3
113	435.55	434,436	5
114	409.464	408	5
115	329.42	330	1
116	301.37	302,300	2
117	379.85	380	2
118	438.55	439	3
119	487.58	488	3
120	408.46	409	3
121	470.53	471,469	3
122	477.54	478,476	3
123	500.62	501,499	3
124	454.57	455.13	4
125	406.51	407.12	4
126	453.339	453	4
127	420.534	421	4

**EXAMPLE K****Scheme 5 : Preparation of 6-(E-2-[2-(2-benzyloxy)-5-methylsulfonyl-phenyl]-vinyl)-nicotinic acid, N-methoxymamide.**

5 To a stirred suspension of 6-[(E)-2-[2-(benzyloxy)-5-(methylthio)phenyl]ethenyl]nicotinic acid (82 mg, 0.22 mmol) in DCM (10 ml) was added oxalyl chloride (35 mg, 0.28 mmol) and DMF (catalytic amount). The mixture was stirred at ambient temperature for 17 hours, and volatile material removed by evaporation to give a gum which was then suspended in DCM (10 ml). Methoxyamine hydrochloride (37 mg, 0.44 mmol) and triethylamine (0.06 ml, 0.43 mmol) were added to the suspension and the resulting solution stirred at ambient temperature for 4 hours. It was then diluted with DCM (20 ml) and washed sequentially with 2M hydrochloric acid (20 ml), brine (20 ml), and dried over  $\text{MgSO}_4$ . Volatile material was removed by evaporation to leave a gum which was purified by flash chromatography on silica, eluting with 1-2% methanol in DCM to give an oil. Triturated with diethyl ether gave 6-(E-2-[2-(benzyloxy)-5-methylsulfonyl-phenyl]-vinyl)-nicotinic acid, N-methoxymamide (33 mg) as a solid, NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.48 (s, 3H+DMSO), 3.72 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.30-7.53 (m, 7H), 7.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.82 (s, 1H); m/z 407 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

20 **EXAMPLE L****Scheme 6 : Preparation of 6-(E-2-[2-(3,5-dibenzyloxy)-phenyl]-vinyl)-pyridine-3-oxycetic acid.**

To a stirred solution of 6-(E-2-[2-(3,5-dibenzyloxy)-phenyl]-vinyl)-pyridine-3-oxycetic acid t-butyl ester (100 mg, 0.19 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added trifluoroacetic acid (1 ml). The solution was stirred at ambient temperature for 6 hours. Volatile material was removed by evaporation, and the residue azeotroped with toluene to give an oil. This was

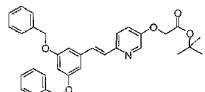
WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 53 -

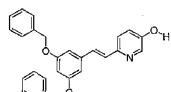
triturated under diethyl ether to give the title compound (72 mg) as a solid, NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.80 (s, 2H), 5.12 (s, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.08-7.60 (m, 14H), 8.31 (s, 1H), m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>.

5 The requisite t-butyl ester starting material was prepared as follows:



To a suspension of 3-hydroxy-6-(E-2-[2-(3,5-dibenzylxy)-phenyl]-vinyl) pyridine (150 mg) in anhydrous THF (10 ml) was added sodium hydride (30mg) at ambient temperature, under an atmosphere of nitrogen. The reaction was allowed to stir for 20 minutes and then t-butyl 10 bromo acetate (0.06 ml) was added. The reaction was stirred for 30 minutes before being cooled to 0°C and DMF (3 ml) added. The reaction was then allowed to warm to ambient temperature, when water (20 ml) was added. The aqueous was extracted with ethyl acetate (3x 20 ml) and the extracts combined, dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to leave an oil. This was purified by flash chromatography on a 10g silica Bondelut, to give an oil which was triturated 15 under diethyl ether:hexane (1:1) to give 6-(E-2-[2-(3,5-dibenzylxy)-phenyl]-vinyl)-pyridine-3-oxyacetic acid t-butyl ester (135 mg) as a solid, MS m/z 524 (M+H)<sup>+</sup>.

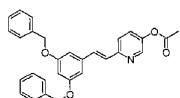
The requisite 3-hydroxy pyridine starting material was prepared as follows:



20 To a suspension of 3-acetoxy-6-(E-2-[2-(3,5-dibenzylxy)-phenyl]-vinyl) pyridine (100 mg) in methanol (2 ml) was added sodium hydroxide (0.44ml, 0.86mmol), and the mixture stirred at ambient temperature for 1.5 hours. An excess of 2M hydrochloric acid was added. A precipitate formed, which was filtered off, washed sequentially with water and ether, and dried under vacuum at 60°C for 5 hours, to give 3-hydroxy-6-(E-2-[2-(3,5-dibenzylxy)-25 phenyl]-vinyl) pyridine (82 mg) as a solid, m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>.

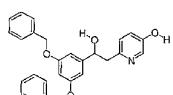
- 54 -

The requisite 3-acetoxy pyridine starting material was prepared as follows:

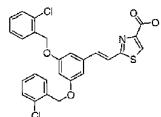


To a stirred solution of 6-{2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-2-hydroxyethyl}pyridin-3-ol (105 mg) in acetic anhydride (0.23 ml) was added acetic acid (0.23 ml); the mixture was heated to 5 120°C and stirred for 17 hours. It was then allowed to cool to ambient temperature and water (10 ml) was added, followed by extraction with ethyl acetate (3x 20 ml). The extracts were combined, dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to give an oil, which was triturated under hexane to give the title compound (80 mg) as a solid. MS ES<sup>+</sup> 452 (M+H)<sup>+</sup>.

10 The requisite 6-{2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-2-hydroxyethyl}pyridin-3-ol starting material was prepared as follows:

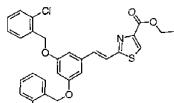


To a stirred solution of 5-[[*tert*-butyldimethylsilyl]oxy]-2-methyl pyridine (1.20 g) in anhydrous THF (15 ml) under nitrogen and at -78°C was added LDA (3.22 ml), and the 15 solution stirred at -78°C for 1 hour. 3,5-dibenzyloxy-benzaldehyde (2.05 g) was then added dropwise as a solution in THF, and the reaction mixture allowed to warm to ambient temperature over 1 hour. Water (20 ml) was added and the resulting mixture extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The extracts were combined, washed with brine (20 ml), dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to give a gum. This was dissolved in THF (10 ml) and concentrated 20 hydrochloric acid (10 ml) added. The mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours, cooled to 0°C and taken to pH 8.5 with concentrated ammonia solution. The mixture was diluted with water (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3x100 ml). The extracts were combined, dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to leave an oil which was purified by MPLC on silica, eluting with 60-100% ethyl acetate in hexane to give 6-{2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-25 2-hydroxyethyl}pyridin-3-ol (2.25 g) as a glass, m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>.

**EXAMPLE M****Scheme 7 : Preparation of E 2-[2-[3,5-di-(2-chlorobenzyl)oxy]-phenyl]-vinyl-thiazole-4-carboxylic acid.**

5 This was prepared from E 2-[2-[3,5-di-(2-chlorobenzyl)oxy]-phenyl]-vinyl-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester by alkaline hydrolysis in a manner similar to that described in Example A, Scheme 1.

The requisite ethyl ester starting material was prepared as follows:



10

Ethyl 2-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (280 mgs, 0.91 mmol) in dry tetrahydrofuran (10ml) was added to a stirred suspension of sodium hydride (40mgs of 60% dispersion, 1 mmol) in dry tetrahydrofuran (10ml). After stirring for half an hour at room temperature a solution of 3,5 bis (2-chlorobenzyl)benzaldehyde (420 mgs 1.09 mmol) in dry tetrahydrofuran (10ml) was added slowly. The mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours, quenched with water and acidified with 2M aq hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate and the extract combined, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and evaporated to leave a gum. Chromatography on silica, eluting with 20% EtOAc in hexane, gave E 2-[2-[3,5-di-(2-chlorobenzyl)oxy]-phenyl]-vinyl-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (260mgs), NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.25-1.35(3H,t); 4.25-4.35 (2H, q); 5.2 (4H, s); 6.69 (1H, s); 7.08 (2H,s); 7.34-7.45 (4H, m); 7.45-7.55 (3H,m); 7.55-7.65 (3H,m); 8.45 (1H, m).

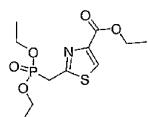
15 (300MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.25-1.35(3H,t); 4.25-4.35 (2H, q); 5.2 (4H, s); 6.69 (1H, s); 7.08 (2H,s); 7.34-7.45 (4H, m); 7.45-7.55 (3H,m); 7.55-7.65 (3H,m); 8.45 (1H, m).

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

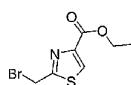
- 56 -

The requisite ethyl 2-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate starting material was prepared as follows:



Ethyl 2-(bromomethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (460mgs, 1.85 mmol) in dry tetrahydrofuran (2.5ml) was added dropwise to triethylphosphite (2.5ml, 2.46g, 14.8 mmol) under argon at a temperature of 105°C. On completion of the addition the mixture was warmed to 140°C at which it was maintained for one hour. The triethylphosphite was then removed under reduced pressure and the resultant material chromatographed (silica, EtOAc/hexane) to give ethyl 2-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-1,3-thiazole-4-carboxylate (300 10 mgs), NMR:  $\delta_H$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.15-1.35 (9H,m); 3.95-4.12 (4H,m); 4.22-4.35 (2H,q); 8.43 (1H,s).

The requisite ethyl 2-(bromomethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate starting material was prepared as follows:



15 N- Bromosuccinimide (0.91g, 5.1 mmol) was added to a solution of ethyl 2-methyl-thiazole-5-carboxylate (0.8g, 4.7 mmol) in carbon tetrachloride. The resultant reaction mixture was stirred for one hour whilst being illuminated by a photoflood lamp. After removing the solvent from the reaction mixture the resultant material was partitioned between ethyl acetate and 20 water. The organic phase was then separated off, dried (MgSO<sub>4</sub>) and the evaporated. Chromatography on silica, eluting with 30% ethyl acetate in hexane, gave ethyl 2-(bromomethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (490 mgs), NMR:  $\delta_H$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: 1.20-1.38 (3H,t); 4.20-4.37 (2H, q); 5.05 (2H, s); 8.55 (1H, s).

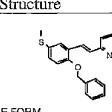
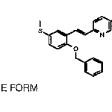
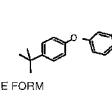
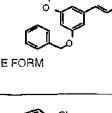
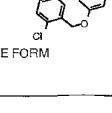
WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 57 -

EXAMPLE NBy analogous methods to those described compounds N<sub>1-5</sub> listed in Table 3 were also made.

TABLE 2

No	Structure	Route (Example)	MS	NMR
1		I	455	$\delta_H$ (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 2.48 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.25 (s, CHCl <sub>3</sub> +IH), 7.33-7.48 (m, 7H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.26 (s, 1H).
2		K Scheme 5	407	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.48 (s, 3H+DMSO), 3.72 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.30-7.53 (m, 7H), 7.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).
3		A Scheme 1	373	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.2 (s, 9H), 7.0 (d, 3H), 7.4 (m, 6H), 7.8 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.1 (s, 1H).
4		L Scheme 6	468	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 4.80 (s, 2H), 5.12 (s, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.08-7.60 (m, 14H), 8.31 (s, 1H).
5		A Scheme 1*		$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.21 (4H, s), 6.72 (1H, s), 7.10 (2H, app s), 7.30-7.44 (5H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.55-7.65 (2, m), 7.90-8.1 (1H, d), 9.14 (2H, s).

- 58 -

6		M Scheme 7 (by analogy with Example 8)		$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.20 (4H, s), 6.62 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.97 (2H, d), 7.14 (1H, d), 7.26 (2H, m), 7.40 (4H, m), 7.52 (2H, m), 7.63 (2H, m).
7		M Scheme 7 (by analogy with Example 8)	512 514	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.19 (4H, s), 6.68 (1H, s), 7.01 (2H, s), 7.31-7.45 (5, m), 7.45-7.58 (-2.5H, m), 7.58-7.69 (~2.5H, m), 7.87 (1H, s)
8		M Scheme 7 ** (described)	512	$\delta_H$ (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.19 (4H, s), 6.72 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.55-7.68 (4H, m), 8.33 (1H, s)

\* Example 5 – starting material (ethyl 2-methyl pyrimidine-5-carboxylate) prepared according to J Het Chem 27 295 (1990).

\*\* Ethyl 2 methyl-1,3-thiazole-5-carboxylate prepared as described in J. Am. Chem. Soc.

5 1982, 104, 4461-4465

The compounds A-I, J<sub>1-27</sub>, K, L, M and N<sub>1-8</sub> were found to have an activity of at least 40% activity at 10  $\mu$ m when tested in the GLK/GLKRP scintillation proximity assay described below.

10

#### BIOLOGICAL

##### Tests:

The biological effects of the compounds of the invention may be tested in the following way:

15 (1) Enzymatic activity of GLK may be measured by incubating GLK, ATP and glucose. The rate of product formation may be determined by coupling the assay to a G-6-P dehydrogenase, NADP/NADPH system and measuring the increase in optical density at 340nm (Matschinsky et al 1993).

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 59 -

(2) A GLK/GLKRP binding assay for measuring the binding interactions between GLK and GLKRP. The method may be used to identify compounds which modulate GLK by modulating the interaction between GLK and GLKRP. GLKRP and GLK are incubated with an inhibitory concentration of F-6-P, optionally in the presence of test compound, and the extent of interaction between GLK and GLKRP is measured. Compounds which either displace F-6-P or in some other way reduce the GLK/GLKRP interaction will be detected by a decrease in the amount of GLK/GLKRP complex formed. Compounds which promote F-6-P binding or in some other way enhance the GLK/GLKRP interaction will be detected by an increase in the amount of GLK/GLKRP complex formed. A specific example of such a binding assay is described below

*GLK/GLKRP scintillation proximity assay*

Recombinant human GLK and GLKRP were used to develop a "mix and measure" 96 well SPA (scintillation proximity assay). (A schematic representation of the assay is given in Figure 3). GLK (Biotinylated) and GLKRP are incubated with streptavidin linked SPA beads (Amersham) in the presence of an inhibitory concentration of radiolabelled [3H]F-6-P (Amersham Custom Synthesis TRQ8689), giving a signal as depicted in Figure 3. Compounds which either displace the F-6-P or in some other way disrupt the GLK / GLKRP binding interaction will cause this signal to be lost.

Binding assays were performed at room temperature for 2 hours. The reaction mixtures contained 50mM Tris-HCl (pH = 7.5), 2mM ATP, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5mM DTT, recombinant biotinylated GLK (0.1 mg), recombinant GLKRP (0.1 mg), 0.05mCi [3H] F-6-P (Amersham) to give a final volume of 100mL. Following incubation, the extent of GLK/GLKRP complex formation was determined by addition of 0.1mg/well avidin linked SPA beads (Amersham) and scintillation counting on a Packard TopCount NXT.

The exemplified compounds described above were found to have an activity of at least 40% activity at 10  $\mu$ m when tested in the GLK/GLKRP scintillation proximity assay.

(3) A F-6-P / GLKRP binding assay for measuring the binding interaction between GLKRP and F-6-P. This method may be used to provide further information on the mechanism of action of the compounds. Compounds identified in the GLK/GLKRP binding

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 60 -

assay may modulate the interaction of GLK and GLKRP either by displacing F-6-P or by modifying the GLK/GLKRP interaction in some other way. For example, protein-protein interactions are generally known to occur by interactions through multiple binding sites. It is thus possible that a compound which modifies the interaction between GLK and GLKRP

5 could act by binding to one or more of several different binding sites.

The F-6-P / GLKRP binding assay identifies only those compounds which modulate the interaction of GLK and GLKRP by displacing F-6-P from its binding site on GLKRP.

GLKRP is incubated with test compound and an inhibitory concentration of F-6-P, in the absence of GLK, and the extent of interaction between F-6-P and GLKRP is measured.

10 Compounds which displace the binding of F-6-P to GLKRP may be detected by a change in the amount of GLKRP/F-6-P complex formed. A specific example of such a binding assay is described below

*F-6-P / GLKRP scintillation proximity assay*

15 Recombinant human GLKRP was used to develop a "mix and measure" 96 well scintillation proximity assay. (A schematic representation of the assay is given in Figure 4). FLAG-tagged GLKRP is incubated with protein A coated SPA beads (Amersham) and an anti-FLAG antibody in the presence of an inhibitory concentration of radiolabelled [<sup>3</sup>H]F-6-P. A signal is generated as depicted in Figure 4. Compounds which displace the F-6-P will cause 20 this signal to be lost. A combination of this assay and the GLK/GLKRP binding assay will allow the observer to identify compounds which disrupt the GLK/GLKRP binding interaction by displacing F-6-P.

Binding assays were performed at room temperature for 2 hours. The reaction mixtures contained 50mM Tris-HCl (pH = 7.5), 2mM ATP, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5mM DTT, 25 recombinant FLAG tagged GLKRP (0.1 mg), Anti-Flag M2 Antibody (0.2mg) ( IBI Kodak). 0.05mCi [<sup>3</sup>H] F-6-P (Amersham) to give a final volume of 100ml. Following incubation, the extent of F-6-P/GLKRP complex formation was determined by addition of 0.1mg/well protein A linked SPA beads (Amersham) and scintillation counting on a Packard TopCount NXT.

Production of recombinant GLK and GLKRP:*Preparation of mRNA*

Human liver total mRNA was prepared by polytron homogenisation in 4M guanidine 5 isothiocyanate, 2.5mM citrate, 0.5% Sarkosyl, 100mM b-mercaptoethanol, followed by centrifugation through 5.7M CsCl, 25mM sodium acetate at 135,000g (max) as described in Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989.

Poly A<sup>+</sup> mRNA was prepared directly using a FastTrack<sup>TM</sup> mRNA isolation kit (Invitrogen).

10

*PCR amplification of GLK and GLKRP cDNA sequences*

Human GLK and GLKRP cDNA was obtained by PCR from human hepatic mRNA using established techniques described in Sambrook, Fritsch & Maniatis, 1989. PCR primers were designed according to the GLK and GLKRP cDNA sequences shown in Tanizawa et al 15 1991 and Bonthon, D.T. et al 1994 (later corrected in Warner, J.P. 1995).

*Cloning in Bluescript II vectors*

GLK and GLKRP cDNA was cloned in E. coli using pBluescript II, (Short et al 1998) a recombinant cloning vector system similar to that employed by Yanisch-Perron C et al 20 (1985), comprising a colEl-based replicon bearing a polylinker DNA fragment containing multiple unique restriction sites, flanked by bacteriophage T3 and T7 promoter sequences; a filamentous phage origin of replication and an ampicillin drug resistance marker gene.

*Transformations*

25 E. Coli transformations were generally carried out by electroporation. 400 ml cultures of strains DH5 $\alpha$  or BL21(DE3) were grown in L-broth to an OD 600 of 0.5 and harvested by centrifugation at 2,000g. The cells were washed twice in ice-cold deionised water, resuspended in 1ml 10% glycerol and stored in aliquots at -70°C. Ligation mixes were desalting using Millipore V series<sup>TM</sup> membranes (0.0025mm pore size). 40ml of cells were 30 incubated with 1ml of ligation mix or plasmid DNA on ice for 10 minutes in 0.2cm electroporation cuvettes, and then pulsed using a Gene Pulser<sup>TM</sup> apparatus (BioRad) at

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 62 -

0.5kVcm<sup>-1</sup>, 250mF, 250 ?. Transformants were selected on L-agar supplemented with tetracycline at 10mg/ml or ampicillin at 100mg/ml.

*Expression*

5 GLK was expressed from the vector pTB375NBSE in E.coli BL21 cells., producing a recombinant protein containing a 6-His tag immediately adjacent to the N-terminal methionine. Alternatively, another suitable vector is pET21(+)DNA, Novagen, Cat number 697703. The 6-His tag was used to allow purification of the recombinant protein on a column packed with nickel-nitrotriacetic acid agarose purchased from Qiagen (cat no 30250).

10 GLKRP was expressed from the vector pFLAG CTC (IBI Kodak) in E.coli BL21 cells, producing a recombinant protein containing a C-terminal FLAG tag. The protein was purified initially by DEAE Sepharose ion exchange followed by utilisation of the FLAG tag for final purification on an M2 anti-FLAG immunoaffinity column purchased from Sigma-Aldrich (cat no. A1205).

15

Biotinylation of GLK:

GLK was biotinylated by reaction with biotinamidocaproate N-hydroxysuccinimide ester (biotin-NHS) purchased from Sigma-Aldrich (cat no. B2643). Briefly, free amino groups of the target protein (GLK) are reacted with biotin-NHS at a defined molar ratio forming 20 stable amide bonds resulting in a product containing covalently bound biotin. Excess, non-conjugated biotin-NHS is removed from the product by dialysis. Specifically, 7.5mg of GLK was added to 0.31mg of biotin-NHS in 4mL of 25mM HEPES pH = 7.3, 0.15M KCl, 1mM dithiothreitol, 1mM EDTA, 1mM MgCl<sub>2</sub> (buffer A). This reaction mixture was dialysed against 100mL of buffer A containing a further 22mg of biotin-NHS. After 4hours excess 25 biotin-NHS was removed by extensive dialysis against buffer A.

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

The following illustrate representative pharmaceutical dosage forms of the invention as 30 defined herein (the active ingredient being termed "Compound X"), for therapeutic or prophylactic use in humans:

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 63 -

(a)	<u>Tablet I</u>	<u>mg/tablet</u>
	Compound X.....	100
	Lactose Ph.Eur.....	182.75
	Croscarmellose sodium.....	12.0
5	Maize starch paste (5% w/v paste).....	2.25
	Magnesium stearate.....	3.0
(b)	<u>Tablet II</u>	<u>mg/tablet</u>
	Compound X.....	50
10	Lactose Ph.Eur.....	223.75
	Croscarmellose sodium.....	6.0
	Maize starch.....	15.0
	Polyvinylpyrrolidone (5% w/v paste).....	2.25
	Magnesium stearate.....	3.0
15		
(c)	<u>Tablet III</u>	<u>mg/tablet</u>
	Compound X.....	1.0
	Lactose Ph.Eur.....	93.25
	Croscarmellose sodium.....	4.0
20	Maize starch paste (5% w/v paste).....	0.75
	Magnesium stearate.....	1.0
(d)	<u>Capsule</u>	<u>mg/capsule</u>
	Compound X.....	10
25	Lactose Ph.Eur.....	488.5
	Magnesium.....	1.5
(e)	<u>Injection I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
	Compound X.....	5.0% w/v
30	1M Sodium hydroxide solution.....	15.0% v/v
	0.1M Hydrochloric acid (to adjust pH = to 7.6)	
	Polyethylene glycol 400.....	4.5% w/v
	Water for injection to 100%	

(f) Injection II (10 mg/ml)

Compound X.....	1.0% w/v
Sodium phosphate BP.....	3.6% w/v
5 0.1M Sodium hydroxide solution.....	15.0% v/v
Water for injection to 100%	

(g) Injection III (1mg/ml, buffered to pH = 6)

Compound X.....	0.1% w/v
10 Sodium phosphate BP.....	2.26% w/v
Citric acid.....	0.38% w/v
Polyethylene glycol 400.....	3.5% w/v
Water for injection to 100%	

15 (h) Aerosol I mg/ml

Compound X.....	10.0
Sorbitan trioleate.....	13.5
Trichlorofluoromethane.....	910.0
Dichlorodifluoromethane.....	490.0

20 (i) Aerosol II mg/ml

Compound X.....	0.2
Sorbitan trioleate.....	0.27
Trichlorofluoromethane.....	70.0
25 Dichlorodifluoromethane.....	280.0
Dichlorotetrafluoroethane.....	1094.0

(j) Aerosol III mg/ml

Compound X.....	2.5
30 Sorbitan trioleate.....	3.38
Trichlorofluoromethane.....	67.5
Dichlorodifluoromethane.....	1086.0
Dichlorotetrafluoroethane.....	191.6

(k)	<u>Aerosol IV</u>	<u>mg/ml</u>
	Compound X.....	2.5
	Soya lecithin.....	2.7
5	Trichlorofluoromethane.....	67.5
	Dichlorodifluoromethane.....	1086.0
	Dichlorotetrafluoroethane.....	191.6

(l)	<u>Ointment</u>	<u>ml</u>
10	Compound X.....	40 mg
	Ethanol.....	300 µl
	Water.....	300 µl
	1-Dodecylazacycloheptan-2-one.....	50 µl
	Propylene glycol.....	to 1 ml

15

Note

The above formulations may be obtained by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. The tablets (a)-(c) may be enteric coated by conventional means, for example to provide a coating of cellulose acetate phthalate. The aerosol 20 formulations (h)-(k) may be used in conjunction with standard, metered dose aerosol dispensers, and the suspending agents sorbitan trioleate and soya lecithin may be replaced by an alternative suspending agent such as sorbitan monooleate, sorbitan sesquioleate, polysorbate 80, polyglycerol oleate or oleic acid.

25

REFERENCES

- 1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. and Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition 13, 463-96
- 2 DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes 37, 667-87
- 30 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. and Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine 328, 697-702

- 66 -

4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. and Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology **58**, 171-86

5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. and Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation **98**, 1755-61

6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. and Barbetti, F. (2002) Diabetes **51**, 1240-6

7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. and Herold, K. C. (1998) New England Journal of Medicine **338**, 226-30

8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. and Dohm, G. L. (1995) Hormone & Metabolic Research **27**, 19-22

9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. and Connelly, S. (2001) Diabetes **50**, 2287-95

10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes **50**, 622-9

11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. and Valera, A. (1996) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **93**, 7225-30

12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. and Guinovart, J. J. (1999) Journal of Biological Chemistry **274**, 31833-8

13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes Care **24**, 1882-7

14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2002) Journal of Neurochemistry **80**, 45-53

15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. and Levin, B. E. (2000) Diabetes **49**, 693-700

16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2000) Journal of Neurochemistry **74**, 1848-57

17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. and Mobbs, C. V. (1999) Diabetes **48**, 1763-1772

18 Schuit, F. C., Huygens, P., Heimberg, H. and Pipeleers, D. G. (2001) Diabetes **50**, 1-11

19 Levin, B. E. (2001) International Journal of Obesity **25**

20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. and Blazquez, E. (1996) Journal of  
Neurochemistry **66**, 920-7

21 Mobb, C. V., Kow, L. M. and Yang, X. J. (2001) American Journal of Physiology -  
5 Endocrinology & Metabolism **281**, E649-54

22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. and Routh, V. H. (1999) American Journal of  
Physiology **276**, R1223-31

23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. and Ashford, M. L. (1997)  
Nature **390**, 521-5

10 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. and Ashford, M. L. (2000)  
Nature Neuroscience **3**, 757-8

25 Levin, B. E. and Dunn-Meynell, A. A. (1997) Brain Research **776**, 146-53

26 Levin, B. E., Govek, E. K. and Dunn-Meynell, A. A. (1998) Brain Research **808**, 317-9

27 Levin, B. E., Brown, K. L. and Dunn-Meynell, A. A. (1996) Brain Research **739**, 293-  
15 300

28 Rowe, I. C., Boden, P. R. and Ashford, M. L. (1996) Journal of Physiology **497**, 365-77

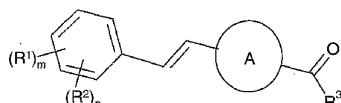
29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. and Shiraishi, T. (1985) Life  
Sciences **37**, 2475-82

30 Kurata, K., Fujimoto, K. and Sakata, T. (1989) Metabolism: Clinical & Experimental  
20 **38**, 46-51

31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. and Fukagawa, K. (1986) Physiology &  
Behavior **37**, 615-20

**CLAIMS:**

1. The use of a compound of Formula (I) or a salt, solvate or prodrug thereof, in the preparation of a medicament for use in the treatment or prevention of a disease or 5 medical condition mediated through GLK:



Formula (I)

wherein

A is heteroaryl;

10 **m** is 0, 1 or 2;

**n** is 0, 1, 2, 3 or 4;

and **n + m > 0**;

each **R<sup>1</sup>** is independently selected from OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH, -CH<sub>3-4</sub>F<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-6</sub>F<sub>a</sub>, -OCH<sub>3-4</sub>F<sub>a</sub>, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>alkyl, -N-di-(C<sub>1-4</sub>alkyl), CN, formyl, phenyl or heterocyclyl 15 optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl;

each **R<sup>2</sup>** is the group **Y-X-**

wherein each **X** is a linker independently selected from:

20 -Z-, -O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO<sub>2</sub>Z-, -N(R<sup>7</sup>)Z-, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>Z-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)Z-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R<sup>7</sup>)CO-Z-, -CON(R<sup>7</sup>)-Z-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>Z-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)-Z-, -C(O)Z- or a direct bond;

each **Z** is independently a direct bond, C<sub>2-6</sub>alkenylene or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

25 each **Y** is independently selected from aryl-Z<sup>1</sup>-, heterocyclyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-6</sub>F<sub>a</sub> or -CH(OH)CH<sub>3-4</sub>F<sub>a</sub>; wherein each **Y** is independently optionally substituted by up to 3 **R<sup>4</sup>** groups;

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 69 -

each  $\mathbf{R}^4$  is independently selected from halo,  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{F}_a$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ , OH or phenyl optionally substituted by  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$  or  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ ,

or  $\mathbf{R}^5\text{-X}^1$ , where  $\text{X}^1$  is independently as defined in X above and  $\mathbf{R}^5$  is selected from hydrogen,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{F}_a$ , phenyl, naphthyl, heterocycl or  $\text{C}_{3-7}\text{cycloalkyl}$ ; and  $\mathbf{R}^5$  is optionally substituted by halo,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{F}_a$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{COOH}$ , or  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ , wherein each phenyl, naphthyl or heterocycl ring in  $\mathbf{R}^5$  is optionally substituted by halo,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{F}_a$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$  or OH;

each  $\mathbf{Z}^1$  is independently a direct bond,  $\text{C}_{2-6}\text{alkenylene}$  or a group of the formula  $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}(\mathbf{R}^6)_p-(\text{CH}_2)_q-$ ;

$\mathbf{R}^3$  is selected from OH,  $-\text{O-C}_{1-6}\text{alkyl}$  or  $\text{NHR}^6$ ;

$\mathbf{R}^6$  is selected from hydrogen,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-\text{O-C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$ ;

$\mathbf{R}^7$  is independently selected from hydrogen,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$  or  $-\text{C}_{2-4}\text{alkyl-O-C}_{1-6}\text{alkyl}$ ;

each  $\mathbf{a}$  is independently 1, 2 or 3;

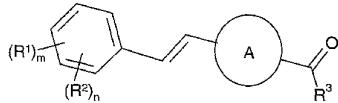
$\mathbf{p}$  is an integer between 0 and 2;

$\mathbf{q}$  is an integer between 0 and 2;

and  $\mathbf{p} + \mathbf{q} < 4$ .

2. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I) as claimed in claim 1, or a salt, solvate or prodrug thereof, together with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the preparation of a medicament for use in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through GLK.

3. A compound of Formula (Ib) or a salt, solvate or prodrug thereof



Formula (I)

wherein

A is heteroaryl;

**m** is 0, 1 or 2;

**n** is 0, 1, 2, 3 or 4;

and **n + m > 0**;

5 each **R<sup>1</sup>** is independently selected from OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OH, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, -OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-4</sub>alkyl, -N-di-(C<sub>1-4</sub>alkyl), CN, formyl, phenyl or heterocyclyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl;

each **R<sup>2</sup>** is the group **Y-X-**

10 wherein each **X** is a linker independently selected from: -Z-, -O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, -OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO<sub>2</sub>-Z-, -N(R<sup>7</sup>)-Z-, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>-Z-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-Z-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -CH=CH-Z-, C≡C-Z-, -N(R<sup>7</sup>)CO-Z-, -CON(R<sup>7</sup>)-Z-, -C(O)N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>-Z-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)-Z-, -C(O)-Z- or a direct bond;

15 each **Z** is independently a direct bond, C<sub>2-6</sub>alkenylene or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

each **Y** is independently selected from aryl-Z<sup>1</sup>, heterocyclyl-Z<sup>1</sup>, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl-Z<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub> or -CH(OH)CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>; wherein each **Y** is independently optionally substituted by 20 up to 3 **R<sup>4</sup>** groups;

each **R<sup>4</sup>** is independently selected from halo, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, -OC<sub>1-6</sub>alkyl, -COOH, -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, OH or phenyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl or -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, or **R<sup>5</sup>X<sup>1</sup>-**, where **X<sup>1</sup>** is independently as defined in **X** above and **R<sup>5</sup>** is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, phenyl, naphthyl, heterocyclyl or C<sub>3-7</sub>cycloalkyl; and **R<sup>5</sup>** is optionally substituted by 25 halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, -CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, or -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl, wherein each phenyl, naphthyl or heterocyclyl ring in **R<sup>5</sup>** is optionally substituted by halo, CH<sub>2-a</sub>F<sub>b</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, -OC<sub>1-6</sub>alkyl, COOH, -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl or OH;

30 each **Z<sup>1</sup>** is independently a direct bond, C<sub>2-6</sub>alkenylene or a group of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 71 -

**R<sup>3</sup>** is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl or NHR<sup>6</sup>;

**R<sup>6</sup>** is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>OH;

**R<sup>7</sup>** is independently selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl or -C<sub>2-4</sub>alkyl-O-C<sub>1-4</sub>alkyl;

each **a** is independently 1, 2 or 3;

5      **p** is an integer between 0 and 2;

**q** is an integer between 0 and 2;

    and **p + q < 4**.

with the proviso that:

(i) when **m** is 1 or 2 and **n** is 0, **R<sup>3</sup>** is OH or -O-C<sub>1-6</sub>alkyl, then **R<sup>1</sup>** is other than OH, CN,

10     halo, methyl, amino or nitro;

(ii) when **m** = 0, **n** = 1, **X** is -O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- or -C(O)-NH-, **R<sup>3</sup>** is OH or -O-C<sub>1-6</sub>alkyl, then **Y** cannot be C<sub>1-6</sub>alkyl or C<sub>1-6</sub>alkyl substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl;

(iii) when **m** is 0 or **m** is 1 and **R<sup>1</sup>** is NO<sub>2</sub>, **R<sup>3</sup>** is OH or -O-C<sub>1-6</sub>alkyl, then when **n** is 2

15     (R<sup>2</sup>)<sub>n</sub> cannot be di-C<sub>1-6</sub>alkyl-O- or C<sub>1-6</sub>alkyl-O- C<sub>1-6</sub>alkenyl-O- and when **n** is 3 (R<sup>2</sup>)<sub>n</sub> cannot be tri-C<sub>1-6</sub>alkyl-O-;

(iv) when **A** is pyridyl, **m** is 0 or **m** is 1 and **R<sup>1</sup>** is halo, **n** is 1 and **R<sup>2</sup>** is phenyl, phenyl-CH<sub>2</sub>-O- or pyridyl-NH-, then **R<sup>3</sup>** cannot be OH or -O-C<sub>1-6</sub>alkyl; and

(v) when **A** is pyridyl, **R<sup>3</sup>** is OH, **m** is 0, **n** is 2 and one of the **R<sup>2</sup>** groups is

20     phenyl-CH<sub>2</sub>-O-, then the other **R<sup>2</sup>** group must be other than CH<sub>3</sub>-S- or CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-.

4. A compound according to claim 3 wherein **m** is 0 or 1 and **n** is 1 or 2.

5. A compound according to claim 4 wherein **n + m** is 2 and the **R<sup>1</sup>** and/or **R<sup>2</sup>** groups

25     are substituted at the 2- and 5- positions.

6. A compound according to any one of claims 3 to 5 wherein each **R<sup>1</sup>** is independently selected from OH, CH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, OCH<sub>3-a</sub>F<sub>a</sub>, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, NO<sub>2</sub> or heterocyclyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl.

30

7. A compound according to any one of claims 3 to 6 wherein each **R<sup>2</sup>** is the group **Y-X-**, each **X** is independently selected from -O-Z-, -C(O)O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-,

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 72 -

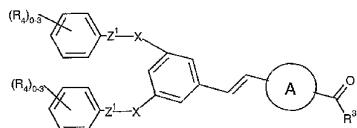
-SO<sub>2</sub>-Z-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-Z-, -SO<sub>2</sub>NH-Z-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -CH=CH-Z-, -C≡C-Z-, -N(R<sup>6</sup>)CO-Z-, -CON(R<sup>4</sup>)-Z- or a direct bond, each Y is independently selected from aryl-Z<sup>1</sup>-, heterocyclyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl-Z<sup>1</sup>-, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>2-6</sub>alkenyl or -CH(OH)CH<sub>3-8</sub>F<sub>8</sub> and each Y is independently optionally substituted by R<sup>4</sup>.

5

8. A compound according to any one of claims 3 to 7 wherein each R<sup>4</sup> is independently selected from halo, -CH<sub>3-8</sub>F<sub>8</sub>, -OCH<sub>3-8</sub>F<sub>8</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>COOH, -C(O)phenyl, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-phenyl, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, phenyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl or -C(O)OC<sub>1-6</sub>alkyl.

10

9. A compound of Formula (II)

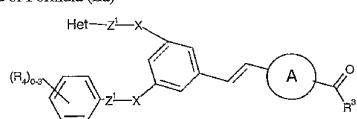


Formula (II)

wherein:

15 A, X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined in claim 3;  
or a salt, solvate or pro-drug thereof.

10. A compound of Formula (IIa)

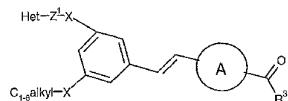


Formula (IIa)

wherein:

Het is a monocyclic heterocyclyl, optionally substituted with between 1 and 3 groups selected from R<sup>4</sup> and,  
A, X, Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined in claim 3;  
25 or a salt, solvate or pro-drug thereof.

## 11. A compound of Formula (IIIf)



Formula (IIIf)

5 wherein:

Het is a monocyclic heterocyclyl,  
 the Het and C<sub>1-6</sub>alkyl groups are independently optionally substituted with between  
 1 and 3 groups selected from R<sup>4</sup>,  
 the C<sub>1-6</sub>alkyl group optionally contains a double bond, and  
 10 A, X, Z, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined in claim 3;  
 or a salt, solvate or pro-drug thereof.

## 12. A compound according to any one of claims 9 to 11 wherein:

15 X is independently selected from: -O-Z-, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-Z- or -N(R<sup>6</sup>)-Z-;  
 Z is a direct bond or -CH<sub>2</sub>-;  
 Z<sup>1</sup> is selected from a direct bond, -CH<sub>2</sub>- -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- or



20 R<sup>3</sup> is as defined above in a compound of Formula (I);  
 or a salt, solvate or pro-drug thereof.

## 13. A compound according to any one of claims 3 to 12 wherein A is selected from: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furanyl or thiazolyl.

25 13. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 3 to 13, or a salt, solvate or prodrug thereof, together with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

- 74 -

14. The use of a compound of Formula (I) or a salt, pro-drug or solvate thereof, as defined in claim 1, as a medicament,  
with the proviso that:

(i) when A is pyridyl or thiazolyl,  $m$  is 1 or 2 and  $n$  is 0,  $R^3$  is OH or  $-O-C_{1-6}\text{alkyl}$ , then  $R^1$  is other than halo, amino or nitro;

(ii) when A is pyridyl,  $m = 0$ ,  $n = 1$ , X is  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$  or  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $R^3$  is OH, then Y cannot be methyl;

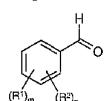
(iii) when A is thiazolyl,  $m$  is 0,  $R^3$  is OH, then when  $n$  is 2 ( $R^2$ )<sub>n</sub> cannot be di- $C_{1-6}\text{alkyl-O-}$  or  $C_{1-6}\text{alkyl-O-}C_{1-6}\text{alkenyl-O-}$  and when  $n$  is 3 ( $R^2$ )<sub>n</sub> cannot be tri- $C_{1-6}\text{alkyl-O-}$ ;

(iv) when A is pyridyl,  $m$  is 0 or  $m$  is 1 and  $R^1$  is halo,  $n$  is 1 and  $R^2$  is phenyl- $\text{CH}_2\text{-O-}$ , then  $R^3$  cannot be OH; and

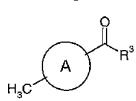
(v) when A is pyridyl,  $R^3$  is OH,  $m$  is 0,  $n$  is 2 and one of the  $R^2$  groups is phenyl- $\text{CH}_2\text{-O-}$ , then the other  $R^2$  group must be other than  $\text{CH}_3\text{-S-}$  or  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$ .

15.15 A process for the preparation of a compound of Formula (I) which comprises:

(a) reaction of a compound of Formula (IIIa) with a compound of Formula (IIIb).



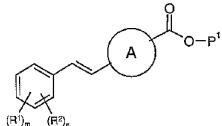
### Formula (IIIa)



Formula (IIIb):

(b) for compounds of Formula (I) wherein  $\mathbf{R}^3$  is hydrogen, de-protection of a compound of Formula (IIIc).

20 of Formula (IIIc),



### Formula (IIIc)

wherein  $P^1$  is a protecting group;

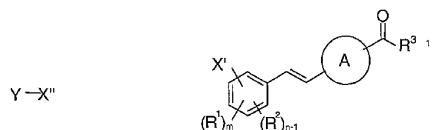
(c) reaction of a compound of Formula (III $d$ ) with a compound of Formula (III $e$ )

(c) Reaction of a comp

WO 03/000262

PCT/GB02/02903

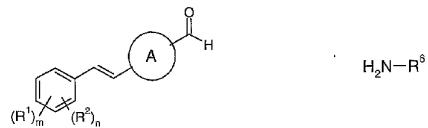
- 75 -



Formula (IIId)

Formula (IIIe)

wherein  $\mathbf{X}'$  and  $\mathbf{X}''$  comprises groups which when reacted together form the group  $\mathbf{X}$ ;  
 (d) for a compound of Formula (I) wherein  $\mathbf{X}$  or  $\mathbf{X}^1$  is  $-\text{SO}-\mathbf{Z}-$  or  $-\text{SO}_2-\mathbf{Z}-$ , oxidation of the  
 5 corresponding compound of Formula (I) wherein  $\mathbf{X}$  or  $\mathbf{X}^1$  respectively is  $-\text{S}-\mathbf{Z}-$ ; or  
 (e) for a compound of Formula (I) wherein  $\mathbf{R}^3$  is  $\text{NHR}^6$ , reaction of a compound of  
 Formula (IIIf) with a compound of Formula (II Ig),



Formula (IIIf)

Formula (II Ig);

10 and thereafter, if necessary:  
 i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);  
 ii) removing any protecting groups;  
 iii) forming a salt, pro-drug or solvate thereof.

15 16. The use of a GLK activator in the preparation of a medicament for the combined treatment or prevention of diabetes and obesity.

17. The use of a GLK activator as defined in Claim 16 wherein the GLK activator is selected from a compound of Formula (I) as defined in Claim 1.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In International Application No PCT/GB 02/02903
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/44 C07D213/78 C07D213/80 C07D213/82 C07D417/12 C07D413/12 C07D405/12 C07D413/04 A61P3/04 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.		
X	WO 96 11902 A (ZENECA LTD ;BREAU GLORIA ANN (GB); OLDFIELD JOHN (GB); TUCKER HO) 25 April 1996 (1996-04-25) Compounds (VII) page 71 -page 72; claim 12; examples 13,16,20,23,24,2 ---	3,4
P, A	WO 01 83465 A (HOFFMANN LA ROCHE) 8 November 2001 (2001-11-08) claim 1 ---	1-17
A	WO 01 44216 A (HOFFMANN LA ROCHE) 21 June 2001 (2001-06-21) cited in the application claim 1 ---	1-17
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *C* document which only throws doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or for other special reasons (as specified) *D* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *E* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 28 August 2002		Date of mailing of the international search report 12/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentam 2 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Gettins, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internal Application No. PCT/GB 02/02903
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 58293 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 October 2000 (2000-10-05) claim 1 ---	1-17
A	WO 96 22282 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25 July 1996 (1996-07-25) cited in the application Compounds 16 page 30 ---	3-13
A	BELLER ET AL: "Photocchemical Synthesis of Benzo 'f' quinolines" J.ORG. CHEM., vol. 42, no. 22, 12 April 1977 (1977-04-12), pages 3514-18, XP001095960 7d-7g page 3515; examples 7D-7G ---	3
A	PLIENINGER ET AL: "Synthese der 7,8-Dihydro-5,6-benzochinolin-carbonsäure. CHEM. BER., vol. 87, 1954, pages 882-887, XP001098034 V and VI page 882; examples V,VI ---	3
A	JULIA ET AL: "Synthèse d'un système benzo (f) hexahydro-2,3,4,4a,5,6 quinoléique par "substitution arynique" BULL. CHEM. SOC. FR., vol. 11, 1968, pages 4463-7, XP001096471 page 4464; example 8A ---	3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 02/02903

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9611902	A 25-04-1996	AU 3616295 A DE 69514087 D1 DE 69514087 T2 EP 0733033 A1 WO 9611902 A1 JP 9511529 T US 5811459 A ZA 9508622 A	06-05-1996 27-01-2000 27-04-2000 25-09-1996 25-04-1996 18-11-1997 22-09-1998 12-04-1996
WO 0183465	A 08-11-2001	AU 7049401 A WO 0183465 A2 US 2001053851 A1	12-11-2001 08-11-2001 20-12-2001
WO 0144216	A 21-06-2001	AU 2365201 A WO 0144216 A1 US 6353111 B1	25-06-2001 21-06-2001 05-03-2002
WO 0058293	A 05-10-2000	AU 3963000 A BR 0009486 A CN 1349519 T CZ 20013490 A3 WO 0058293 A2 EP 1169312 A2 NO 20014671 A NZ 514038 A TR 200102805 T2 US 2001039344 A1	16-10-2000 02-01-2002 15-05-2002 17-04-2002 05-10-2000 09-01-2002 26-09-2001 28-09-2001 22-04-2002 08-11-2001
WO 9622282	A 25-07-1996	US 5849735 A AU 4904296 A BR 9606977 A CA 2210688 A1 CN 1190391 A CZ 9702245 A3 EP 0804420 A1 HU 9801219 A2 IL 116777 A JP 10512865 T NZ 302881 A TW 449584 B WO 9622282 A1 ZA 9600300 A	15-12-1998 07-08-1996 04-11-1997 25-07-1996 12-08-1998 17-12-1997 05-11-1997 28-10-1998 21-11-2000 08-12-1998 29-03-1999 11-08-2001 25-07-1996 15-07-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4965	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/80	C 0 7 D 213/80	
C 0 7 D 213/82	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 239/28	C 0 7 D 239/28	
C 0 7 D 241/24	C 0 7 D 241/24	
C 0 7 D 277/20	C 0 7 D 307/68	
C 0 7 D 277/56	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 307/68	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 417/10	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 417/10	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 417/14		

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

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ヘイター, バリー・レイモンド

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク

(72)発明者 カリー, ゴードン・スチュアート

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク

(72)発明者 ハーグリーブス, ロドニー・ブライアン

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク

(72)発明者 コールケット, ピーター・ウィリアム・ロドニー

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク

(72)発明者 ジェームズ, ロジャー

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク

F ターム(参考) 4C033 AD03 AD17 AD18 AD20

4C037 MA01

4C055 AA01 BA02 BA06 BA13 BA16 BA21 BA26 BB02 BB04 CA02

CA57 DA01

4C063 AA01 AA03 BB06 BB08 CC12 CC51 CC62 DD03 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BC17 BC67 BC73 BC82 GA08 GA09  
GA10 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZC19 ZC35