

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4916452号
(P4916452)

(45) 発行日 平成24年4月11日(2012.4.11)

(24) 登録日 平成24年2月3日(2012.2.3)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14	(2006.01)	C 07 D 401/14	C S P
A 61 K 31/506	(2006.01)	A 61 K 31/506	
A 61 K 31/444	(2006.01)	A 61 K 31/444	
A 61 P 3/04	(2006.01)	A 61 P 3/04	
A 61 P 3/06	(2006.01)	A 61 P 3/06	

請求項の数 2 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-548904 (P2007-548904)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月30日 (2005.12.30)
 (65) 公表番号 特表2008-526724 (P2008-526724A)
 (43) 公表日 平成20年7月24日 (2008.7.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2005/050266
 (87) 國際公開番号 WO2006/070208
 (87) 國際公開日 平成18年7月6日 (2006.7.6)
 審査請求日 平成20年10月10日 (2008.10.10)
 (31) 優先権主張番号 0428514.4
 (32) 優先日 平成16年12月31日 (2004.12.31)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 504326837
 プロシディオン・リミテッド
 Prosidion Limited
 英国オーエックス4・6エルティ、オック
 スフォードシャー、オックスフォード、ワ
 トリントン・ロード、ウインドラッシュ・
 コート
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恒生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

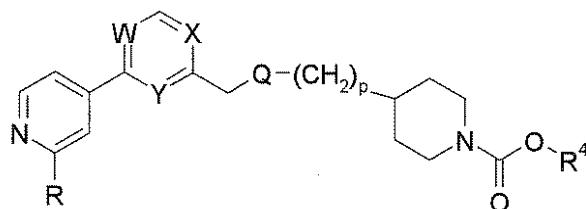
(54) 【発明の名称】 GPCR作動薬としてのピリジン、ピリミジン、およびピラジンの誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I d) :

【化1】



10

(Id)

[式中、

W、XおよびYのうちの1または2つはNであり、そしてそれ以外はC Hであり；

Qは、N R⁵であり；

Rは、水素であり；

R⁴は、C₂~₈アルキルであり；R⁵は、C₁~₄アルキルであり；そして、

pは、0または1である]

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

20

【請求項 2】

4 - { [メチル - (2 - ピリジン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;

4 - { [メチル - (2 - ピリジン - 4 - イルピリミジン - 4 - イルメチル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ; もしくは

4 - [([2 , 4 '] ピピリジニル - 6 - イルメチルメチルアミノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ;

から選択される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、Gタンパク質共役受容体 (GPCR) 作動薬に関する。特に、本発明は、肥満症の処置のため (例えば、満腹の制御因子として)、および糖尿病の処置のために有用なGPR116の作動薬に関する。

【背景技術】

【0002】

肥満症は、身体サイズと比べて過剰量の脂肪組織の量を特徴とする。臨床的には、体脂肪量は、肥満度指数 (BMI : 体重 (kg) / 身長 (m)²) またはウエスト周径によって見積もられる。BMIが30以上であり、そして過体重であるとの確立された医学的な結果が存在する場合に、個体は肥満であると見なされる。体重の増加 (特に、異常な体脂肪の結果として) が糖尿病、高血圧症、心臓疾患、および多数の他の健康合併症 (health complication) (例えば、関節炎、発作、胆嚢疾患、筋肉および呼吸器の問題、背痛、特定の癌さえも) の危険率の増大と関係することは、長い間、承認された医学的な見方である。

20

【0003】

肥満症の処置に対する薬理学的な方法は、エネルギーの摂取と消費との間のバランスを変えることによって、脂肪量を減少させることに主に関係する。多数の研究が、エネルギーとメオスタシスの制御に関する、体脂肪蓄積 (adiposity) と脳の回路網 (brain circuitry) との関連を明確に確認している。直接的なおよび間接的な証拠は、多数の神経ペプチド経路 (例えば、神経ペプチドY、およびメラノコルチン) に加えて、セロトニン作動性、ドーパミン作動性、アドレナリン作動性、コリン作動性、内在性カンナビノイド、オピオイド、およびヒスタミン作動性の経路が、エネルギーの摂取および消費の中心的なコントロールに関与する、ことを示唆している。視床下部中心はまた、体重および体脂肪蓄積の大きさの維持に関する末梢系ホルモン (peripheral hormone) (例えば、インスリンおよびレプチン、並びに脂肪組織由来のペプチド) を感じることが可能である。

30

【0004】

インスリン依存性I型糖尿病および非インスリン依存性II型糖尿病に関する病態生理学を目的とする薬物は、多数の潜在的な副作用を有し、そして高い割合の患者において異脂肪血症および高血糖に立ち向かうには適当ではない。処置は、個々の患者がダイエット、運動、低血糖症薬、およびインスリンを使用する必要性に焦点を当てることが多いが、しかし、新規な抗糖尿病薬 (特に、より少ない副作用を有し、より耐性であり得るもの) に対する絶え間ない要求が存在する。

40

【0005】

同様に、高血圧症およびその関連病態 (例えば、アテローム硬化症、脂血症、高脂血症、および高コレステロール血症を含む) を特徴とする代謝症候群 (シンドロームX) はインスリン感受性の低下と関係し、これは、感作時の異常な血中糖レベルを生じ得る。心筋虚血および微小血管疾患は、未処置または制御に乏しい代謝症候群に関する確立された罹患である。

【0006】

新規な抗肥満症薬および抗糖尿病薬 (特に、より副作用が少なく、十分に耐性であるも

50

の)に対する絶え間ない要求が存在する。

【0007】

G P R 1 1 6 は、 W000/50562 (ヒトおよびラットの受容体の両方を開示する) 中で S N O R F 2 5 として同定された G P C R であり、 米国特許第6,468,756号はまた、 マウス受容体 (寄託番号: AAN95194 (ヒト)、 AAN9519 (ラット)、 および ANN95196 (マウス)) をも開示する。

【0008】

ヒトにおいて、 G P R 1 1 6 は、 腺臓、 小腸、 直腸および脂肪組織中で発現する。 ヒト G P R 1 1 6 受容体の発現プロファイルは、 肥満症および糖尿病の処置のための標的として潜在的な有用性を示す。

10

【0009】

国際特許公開番号 WO 2005/061489 (本出願の優先日後に公開) は、 G P R 1 1 6 受容体作動薬としてのヘテロ環誘導体を開示する。

【0010】

国際特許公開番号 W003/06823 は、 5 H T - 1 受容体調節剤の製造のための中間体としての化合物: 4 - (3 - ピリジン - 4 - イルベンジル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル、 および 4 - (3 - ピリジン - 4 - イルベンジル) ピペリジンを開示するが、 これらの化合物についての医薬的な有用性は全く示唆されていない。

【0011】

本発明は、 肥満症の処置のために (例えば、 満腹の末梢的な制御因子として)、 および 糖尿病の処置のために有用な、 G P R 1 1 6 の作動薬に関する。

20

【発明の開示】

【0012】

(発明の概要)

式 (I) :

【化1】



(I)

で示される化合物、 またはその医薬的に許容し得る塩は、 G P R 1 1 6 の作動薬であり、 そして肥満症の予防学的なまたは治療学的な処置、 および糖尿病の処置において、 有用である。

30

【0013】

(詳細な記載)

本発明は、 式 (I) :

【化2】



(I)

[式中、

40

V は、 フェニル、 または 3 個までの N 原子を含有する 6 - 員ヘテロアリール環であり;

A は、 - C H = C H - または (C H₂)_n であり;

B は、 - C H = C H - または (C H₂)_n であり、 該 C H₂ 基の 1 つは O、 N R⁵、 S (O)_m、 C (O)、 または C (O) N R¹~² によって置換され得て;

n は独立して、 0、 1、 2 または 3 であり;

m は独立して、 0、 1 または 2 であり;

R¹ は、 3 - もしくは 4 - ピリジル、 4 - もしくは 5 - ピリミジニル、 または 2 - ピラジニルであり、 それらのうちのいずれかは場合により 1 個以上の置換基によって置換され得て、 ここで、 該置換基は、 ハロ、 C₁~₄ アルキル、 C₁~₄ フルオロアルキル、 C₂~₄ アルケニル、 C₂~₄ アルキニル、 C₃~₇ シクロアルキル、 アリール、 O R⁶、 C

50

N、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR^{1~0}COR⁶、NR^{1~0}SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4-~7-員ヘテロサイクリル基、または5-もしくは6-員ヘテロアリール基から選ばれ；

R²は、R³、C(O)OR³、C(O)R³またはS(O)₂R³によって置換された4-~7-員シクロアルキル；無置換であるかまたはC(O)OR⁴、C(O)R³、S(O)₂R³、C(O)NHR⁴もしくはP(O)(OR^{1~1})₂によって置換された、1または2個の窒素原子を含有する4-~7-員ヘテロサイクリル；あるいは、5-または6-員の窒素含有ヘテロアリール基であり；

R³は、C_{3~8}アルキル、C_{3~8}アルケニル、もしくはC_{3~8}アルキニル（それらのうちのいずれかは、場合により5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、そしてOによって置き換え得るCH₂基を含み得る）、またはC_{3~7}シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C_{1~4}アルキルC_{3~7}シクロアルキル、C_{1~4}アルキルアリール、C_{1~4}アルキルヘテロサイクリル、もしくはC_{1~4}アルキルヘテロアリール（それらのうちのいずれかは、場合によりハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C_{1~4}アルキル、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得る）であり；

R⁴は、C_{2~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、もしくはC_{2~8}アルキニル（それらのうちのいずれかは、場合により5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、そしてOによって置き換え得るCH₂基を含み得る）、またはC_{3~7}シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C_{1~4}アルキルC_{3~7}シクロアルキル、C_{1~4}アルキルアリール、C_{1~4}アルキルヘテロサイクリル、もしくはC_{1~4}アルキルヘテロアリール（それらのうちのいずれかは、ハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C_{1~4}アルキル、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得る）であり；

R⁵は、水素、C(O)R⁷、S(O)₂R⁸、C_{3~7}シクロアルキル、または場合によりOR⁶、C_{3~7}シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、もしくはヘテロアリールによって置換されたC_{1~4}アルキルであり、ここで、該環状基は、ハロ、C_{1~2}アルキル、C_{1~2}フルオロアルキル、OR⁶、CN、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁶は独立して、水素、C_{1~4}アルキル、C_{3~7}シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基は、ハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}フルオロアルキル、OR⁹、CN、SO₂CH₃、N(R^{1~0})₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、N(R^{1~0})₂基は、場合によりOまたはNR^{1~0}から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する4-~7-員ヘテロ環を形成し得て；

R⁷は、水素、C_{1~4}アルキル、OR⁶、N(R⁶)₂、アリール、またはヘテロアリールであり；

R⁸は、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}フルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R⁹は、水素、C_{1~2}アルキル、またはC_{1~2}フルオロアルキルであり；

R^{1~0}は、水素またはC_{1~4}アルキルであり；

R^{1~1}は、フェニルであり；そして、

R^{1~2}は、水素、C_{1~4}アルキル、またはC_{3~7}シクロアルキルであり；

但し、該化合物は、

a) 4-(3-ピリジン-4-イル-ベンジル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；または、

b) 4-(3-ピリジン-4-イルベンジル)ピペリジン

ではない]

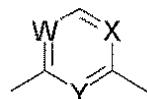
で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、に関する。

V 基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルを含む。

【0015】

式(I)の化合物において、Vは、例えば式:

【化3】



[式中、

10

W、XおよびYのうちの1または2つはNであり、そしてそれ以外はCHである]である、6-員ヘテロアリール環であり得る。

【0016】

AおよびBのn基は共に0でない、ことが好ましい。

【0017】

Aにおけるnは0、1または2であることが好ましく、0がより好ましい。

【0018】

Bにおけるnは2または3であることが好ましく、2がより好ましい。

【0019】

BにおけるCH₂基の1つが置換される場合には、それは、O、NR⁵、S(O)_m、またはC(O)によって置換されることが好ましく、OまたはNR⁵によって置換されることがより好ましい。

20

【0020】

R¹は、場合により1もしくは2個のハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}フルオロアルキル、C_{2~4}アルケニル、C_{2~4}アルキニル、C_{3~7}シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR^{1~0}COR⁶、NR^{1~0}SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4-~7-員ヘテロサイクリル、または5-もしくは6-員ヘテロアリール基によって置換された4-ピリジルであることが好ましく；場合によりハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、またはCNによって置換された4-ピリジルであることがより好ましく；場合によりハロ、C_{1~4}アルキル、またはCNによって置換された4-ピリジルであることがより一層好ましく；場合によりCNによって置換された4-ピリジルであることが特に好ましい。

30

【0021】

R²が1または2個の窒素原子を含有する4-~7-員ヘテロサイクリルである場合には、そのものは置換されていることが好ましく、該置換は該窒素原子上であることが好ましい。

【0022】

R²は、R³またはC(O)OR³（特に、R³）によって置換された4-~7-員シクロアルキル；C(O)OR⁴によって置換された、1個の窒素原子を含有する4-~7-員ヘテロサイクリル；6-員の窒素含有ヘテロアリール基であることが好ましく；C(O)OR⁴によって置換された、1個の窒素原子を含有する4-~7-員ヘテロサイクリルがより好ましい。

40

【0023】

R²は、R³によって置換された4-~7-員シクロアルキル；または、C(O)OR⁴によって置換された、1個の窒素原子を含有する4-~7-員ヘテロサイクリルであることがより好ましい。

【0024】

特に好ましいR²基はピペリジニルであり、特に窒素原子上でC(O)OR⁴によって置換された4-ピペリジニルである。

【0025】

50

R^3 は、O によって置き換え得る CH_2 基を含み得る $C_3 \sim 8$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであることが好ましく、 R^3 は $C_3 \sim 8$ アルキルであることがより好ましい。

【0026】

R^4 は、 $C_2 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、もしくは $C_2 \sim 8$ アルキニル（それらのうちのいずれかは、場合により 5 個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、そして O によって置き換え得る CH_2 基を含み得る）、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、1 もしくは 2 個の窒素原子を含有する 5 - ~ 6 - 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 4$ アルキルアリール（それらのうちのいずれかは、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、OR⁶、または $C_0 \sim C_1 \sim 4$ アルキルから選ばれる 1 個以上の置換基で置換され得る）であることが好ましい。

【0027】

R^4 は、場合により 5 個までのフッ素原子または塩素原子（例えば、3 個のフッ素原子または塩素原子）で置換されそして O によって置き換え得る CH_2 基を含み得る $C_3 \sim 6$ アルキル；または、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであることがより好ましい。

【0028】

R^5 は水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであることが好ましく、 $C_1 \sim 4$ アルキルであることがより好ましい。

【0029】

R^6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであることが好ましく、 $C_1 \sim 4$ アルキルであることがより好ましい。

【0030】

R^7 は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであることが好ましい。

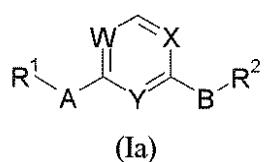
【0031】

R^8 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであることが好ましい。

【0032】

記載し得る具体的な本発明の化合物は、式 (Ia) :

【化4】



[式中、

W、X および Y のうちの 1 または 2 つは N であり、そしてそれ以外は CH であり；

A は、 $(CH_2)_n$ であり；

B は、 $(CH_2)_n$ であり、ここで、該 CH_2 基の 1 つは O、NR⁶、S(O)_m、または C(O) によって置換され得て；

n は独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は独立して、0、1 または 2 であり；

R^1 は、3 - もしくは 4 - ピリジル、または 4 - ピリミジニルであり、それらのうちのいずれかは場合により 1 個以上の置換基によって置換され得て、ここで、該置換基は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、OR⁵、CN、NO₂、N(R⁶)₂、CON(R⁶)₂、または 5 - もしくは 6 - 員ヘテロアリール基から選ばれ；

R^2 は、R³、C(O)OR³、C(O)R³、または S(O)₂R³ によって置換された 4 - ~ 7 - 員シクロアルキル；あるいは、無置換であるかまたは C(O)OR⁴、C(O)R³ もしくは S(O)₂R³ によって置換された、1 または 2 個の窒素原子を含有する 4 - ~ 7 - 員ヘテロサイクリルであり；

10

20

30

40

50

R³ は、C₃ ~ 7 アルキル、C₃ ~ 7 アルケニル、もしくはC₃ ~ 7 アルキニル（それらのうちのいずれかは、O によって置き換え得るCH₂ 基を含み得る）、またはC₃ ~ 7 シクロアルキル、アリール、もしくはC₁ ~ 4 アルキルアリール（該アリール基は、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、OR⁵、CN、N(R⁶)₂、またはNO₂ から選ばれる1個以上の置換基で置換され得る）であり；

R⁴ は、C₂ ~ 7 アルキル、C₂ ~ 7 アルケニル、もしくはC₂ ~ 7 アルキニル（それらのうちのいずれかは、O によって置き換え得るCH₂ 基を含み得る）、またはC₃ ~ 7 シクロアルキル、アリール、もしくはC₁ ~ 4 アルキルアリール（該アリール基は、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、OR⁶、CN、N(R⁶)₂、またはNO₂ から選ばれる1個以上の置換基で置換され得る）であり；

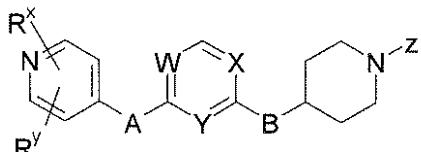
R⁵ は独立して、水素、C₁ ~ 4 アルキル、またはC₁ ~ 4 フルオロアルキルであり；そして、

R⁶ は独立して、水素、またはC₁ ~ 4 アルキルである]
で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。

【0033】

本発明の好ましい群の化合物は、式(Ib)：

【化5】



(Ib)

[式中、

W、X および Y のうちの 1 または 2 つは N であり、そしてそれ以外は CH であり；

A は、-CH=CH- または (CH₂)_n であり；

B は、-CH=CH- または (CH₂)_n であり、ここで、該 CH₂ 基のうちの 1 つは、O、NR⁵、S(O)_m、または C(O) によって置換され得て；

両方の n が 0 でないという条件で、n は独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は独立して、0、1 または 2 であり；

R^X および R^Y は独立して、水素、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、C₂ ~ 4 アルケニル、C₂ ~ 4 アルキニル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR¹~⁰COR⁶、NR¹~⁰SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4-~7-員ヘテロサイクリル基、または 5-もしくは 6-員ヘテロアリール基から選ばれ；

Z は、C(O)OR⁴、C(O)R³、S(O)₂R³、C(O)NHR⁴、または 5-もしくは 6-員窒素含有ヘテロアリール基であり；

R³ は、C₃ ~ 8 アルキル、C₃ ~ 8 アルケニル、もしくはC₃ ~ 8 アルキニル（それらのうちのいずれかは、場合により 5 個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、そして O によって置き換え得る CH₂ 基を含み得る）、またはC₃ ~ 7 シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁ ~ 4 アルキル C₃ ~ 7 シクロアルキル、C₁ ~ 4 アルキルアリール、C₁ ~ 4 アルキルヘテロサイクリル、もしくはC₁ ~ 4 アルキルヘテロアリール（これらのうちのいずれかは、場合によりハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁ ~ 4 アルキル、N(R⁶)₂、またはNO₂ から選ばれる1個以上の置換基で置換され得る）であり；

R⁴ は、C₂ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、もしくはC₂ ~ 8 アルキニル（それらのうちのいずれかは、場合により 5 個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、そして O によって置き換え得る CH₂ 基を含み得る）、またはC₃ ~ 7 シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁ ~ 4 アルキル C₃ ~ 7 シクロアル

10

20

30

40

50

キル、C₁～₄アルキルアリール、C₁～₄アルキルヘテロサイクリル、もしくはC₁～₄アルキルヘテロアリール（それらのうちのいずれかは、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁～₄アルキル、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得る）であり；

R⁶は独立して、水素、C₁～₄アルキル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基は、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR⁹、CN、SO₂CH₃、N(R¹⁰)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、N(R¹⁰)₂基は、場合によりOまたはNR¹⁰から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する4～7-員ヘテロ環を形成し得て；

R⁹は、水素、C₁～₂アルキル、またはC₁～₂フルオロアルキルであり；そして、

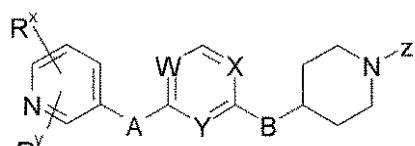
R¹⁰は、水素またはC₁～₄アルキルである】

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。

【0034】

本発明の更に好ましい群の化合物は、式(Ib)：

【化6】



(Ic)

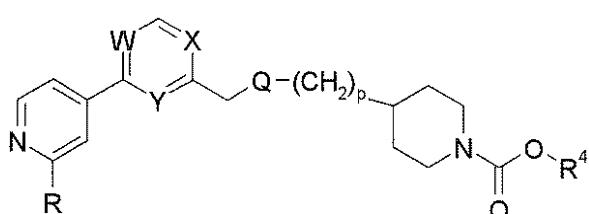
[式中、W、X、Y、Z、A、B、R^xおよびR^yは式(Ib)について定義する通りである]

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。

【0035】

本発明の更に好ましい群の化合物は、式(Id)：

【化7】



(Id)

[式中、

W、XおよびYのうちの1または2つはNであり、そしてそれ以外はCHであり；

Qは、O、NR⁵、またはCH₂であり；

Rは、水素、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、C₂～₄アルケニル、C₂～₄アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR¹⁰COR⁶、NR¹⁰SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4～7-員ヘテロサイクリル基、または5～6-員ヘテロアリール基であり；

R⁴は、C₂～₈アルキル、C₂～₈アルケニル、もしくはC₂～₈アルキニル（これらのうちのいずれかは、場合により5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、そしてOによって置き換え得るCH₂基を含み得る）、またはC₃～₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁～₄アルキルC₃～₇シクロアルキル、C₁～₄アルキルアリール、C₁～₄アルキルヘテロサイクリル、もしくはC₁～

10

20

30

40

50

⁴ アルキルヘテロアリール（それらのうちのいずれかは、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁～₄アルキル、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得る）であり；

R⁵は、C₁～₄アルキルであり；

R⁶は独立して、水素、C₁～₄アルキル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基は、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR⁹、CN、SO₂CH₃、N(R¹⁰)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、N(R¹⁰)₂基は、場合によりOまたはNR¹⁰から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する4～7員ヘテロ環を形成し得て；

R⁹は、水素、C₁～₂アルキル、またはC₁～₂フルオロアルキルであり；

R¹⁰は、水素またはC₁～₄アルキルであり；そして、

pは、0または1である】

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。

【0036】

式(I d)の化合物において、Rは、水素、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、またはCNであることが好ましい。

【0037】

各変量についての好ましい基は通常、各変量について別個に上で例示するが、本発明の好ましい化合物は、式(I)におけるいくつかのまたは各々の変量が各変量についての好ましい、より好ましい、または特に好ましい例示する基から選ばれる、ものを含む。従って、本発明は、好ましい、より好ましい、および特に好ましい例示する基の全ての組み合わせを含む、と意図する。上で例示する好ましいものはまた、適用可能な場合には、以下の式(I a)～(I d)の化合物に適用する。

【0038】

記載し得る本発明の具体的な化合物は、実施例中に包含される化合物、およびその医薬的に許容し得る塩が挙げられる。

【0039】

特に断らない限り、本明細書中で使用する用語「アルキル」、並びに接頭語「アルカ(a lk)」を有する他の基（例えば、アルケニル、アルキニルなど）は、直鎖もしくは分枝、またはそれらの組み合わせであり得る炭素鎖を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどを含む。「アルケニル」、「アルキニル」およびその他の用語は、少なくとも1個の不飽和の炭素-炭素結合を有する炭素鎖を含む。

【0040】

用語「フルオロアルキル」とは、1個以上のフッ素原子によって置換されたアルキル基（例えば、CH₂F、CHF₂、およびCF₃）を含む。

【0041】

用語「シクロアルキル」とは、ヘテロ原子を全く含有しない炭素環を意味し、そしてこれは単環式および二環式の飽和および部分的に飽和の炭素環を含む。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルを含む。部分的に飽和のシクロアルキル基の例としては、シクロヘキセンおよびインダンを含む。シクロアルキル基は典型的に、総数で3～10個（例えば、3～6個、または8～10個）の環内炭素原子を含む。

【0042】

用語「ハロ」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を含む。

【0043】

用語「アリール」とは、フェニルおよびナフチル（特に、フェニル）を含む。

【0044】

特に断らない限り、用語「ヘテロサイクリル」および「ヘテロ環」とは、N、Oまたは

S から選ばれる 3 個までのヘテロ原子を含有する、4 - ~ 10 - 員の単環式および二環式の飽和環（例えば、4 - ~ 7 - 員の単環式の飽和環）を含む。ヘテロ環の例としては、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン(oxepane)、オキソカソ(oxocane)、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チオカソ、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカソ(azocane)、[1,3]ジオキサン、オキサゾリジン、ピペラジンなどを含む。ヘテロ環の他の例は、硫黄含有環の酸化形を含む。従って、テトラヒドロチオフェン 1 - オキシド、テトラヒドロチオフェン 1,1 - ジオキシド、テトラヒドロチオピラン 1 - オキシド、およびテトラヒドロピラン 1,1 - ジオキシドもまたヘテロ環と考える。

【0045】

10

特に断らない限り、用語「ヘテロアリール」とは、N、O または S から選ばれる 4 個までのヘテロ原子を含有する、単環式および二環式の 5 - ~ 10 - 員（例えば、単環式の 5 - または 6 - 員）のヘテロアリール環を含む。該ヘテロアリール環の例としては、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルを含む。二環式ヘテロアリール基は、5 - または 6 - 員のヘテロアリール環がフェニルまたは別のヘテロ芳香族基と縮合した、二環式のヘテロ芳香族基を含む。該二環式ヘテロ芳香環の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、およびプリンが挙げられる。

【0046】

20

本明細書中に記載する化合物は、1 個以上の不斉中心を含み得て、従って、ジアステレオマーおよび光学異性体を与え得る。本発明は、全ての可能なジアステレオマー、並びにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、全ての可能な位置異性体、およびそれらの医薬的に許容し得る塩を含む。上記の式(I)は、特定の位置に決定的な立体化学を有しないで示す。本発明は、式(I)の全ての立体異性体、およびそれらの医薬的に許容し得る塩を含む。更に、立体異性体の混合物、並びに単離された具体的な立体異性体をも含む。該化合物を製造するのに使用する合成方法の間、または当該分野の当業者にとって知られるラセミ化またはエピマー化の方法を使用する際に、該方法の生成物は立体異性体の混合物であり得る。

【0047】

30

式(I)の化合物の互変異性体が存在する場合には、本発明は、特に断らない限り、いずれかの可能な互変異性体、およびそれらの医薬的に許容し得る塩、並びにそれらの混合物を含む。

【0048】

40

式(I)の化合物およびその医薬的に許容し得る塩が溶媒和物または多形の形態で存在する場合には、本発明は、いずれかの可能な溶媒和物および多形の形態を含む。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、溶媒が薬理学的に許容し得る限り、特に限定されない。例えば、水、エタノール、プロパノール、アセトンなどを使用し得る。

【0049】

用語「医薬的に許容し得る塩」とは、医薬的に許容し得る非毒性の塩基または酸から製造する塩を意味する。本発明の化合物が酸性である場合には、その対応する塩は、医薬的に許容し得る非毒性の塩基（例えば、無機塩基および有機塩基を含む）から容易に製造し得る。該無機塩基由来の塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第 2 銅、第 1 銅）、第 2 鉄、第 1 鉄、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を含む。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩が特に好ましい。医薬的に許容し得る有機の非毒性塩基由来の塩は、第 1 級、第 2 級、および第 3 級のアミン、並びに環状アミン、および置換アミン（例えば、天然および合成の置換アミン）の塩を含む。該塩を生成することができる他の医薬的に許容し得る有機の非

50

毒性塩基としては、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N',N' -ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 -ジエチルアミノエタノール、2 -ジメチルアミンエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N -エチルモルホリン、N -エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydramine)、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む。

【0050】

本発明の化合物が塩基性である場合には、その対応する塩は、医薬的に許容し得る非毒性の酸（例えば、無機酸および有機酸を含む）から容易に製造し得る。該酸としては例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p -トルエンスルホン酸などを含む。

10

【0051】

式(I)の化合物は医薬的な使用を意図するので、それらは実質的に純粋な形態で供する方が好ましく、例えば少なくとも60%純度であり、少なくとも75%純度がより好ましく、少なくとも98%純度が特に好ましい（%は、重量基準での重量に基づく）。

【0052】

式(I)の化合物は、以下に記載する通り製造し得る。ここで、R¹、R²、A、B、およびVは上で定義する通りである。

20

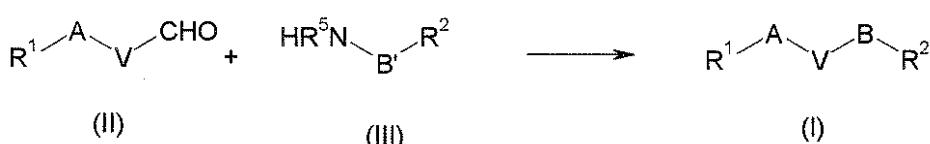
【0053】

式(I)（ここで、Bは-C H₂-NR⁵-B'である）は、反応式1中に示す通り、当該分野の当業者にとって知られる還元的アミノ化条件下（例えば、溶媒としてジクロロメタン、および還元剤としてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを使用する）、式(II)の化合物を式(III)のアミンと反応させることによって製造することができる。

【化8】

反応式1

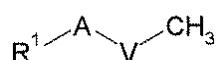
30



【0054】

式(II)の化合物は、適当な溶媒（例えば、ジオキサン）中、高温で、式(IV)の化合物を例えれば二酸化セレンを用いて酸化することによって製造することができる。

【化9】



40

【0055】

式(III)のアミンは、商業的に入手可能であるか、あるいは当該分野の当業者にとって知られる技術によって製造することができる。

【0056】

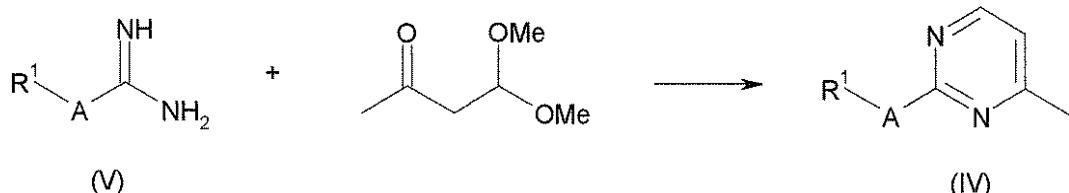
式(IV)（式中、Vはピリミジンである）の化合物は、反応式2中に示す通り、溶媒（例えば、DMF）中、高温で、式(V)の化合物を例えればアセチルアセトアルデヒドジメチルアセテートおよび塩基（例えば、DBU）と反応させることによって製造すること

50

ができる。

【化 1 0】

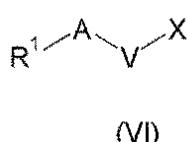
反应式 2



【 0 0 5 7 】

式(I) (式中、Vは、基-B-R₂の結合位置に近接するN原子を有する窒素含有ヘテロ環である)の化合物は、溶媒(例えば、DMF)中、塩基(例えば、DIPAEA)の存在下で、式(VI) (式、Xはハロ(例えば、プロモ)である)の化合物を式(III)のアミンと反応させることによって製造することができる。

【化 1 1】



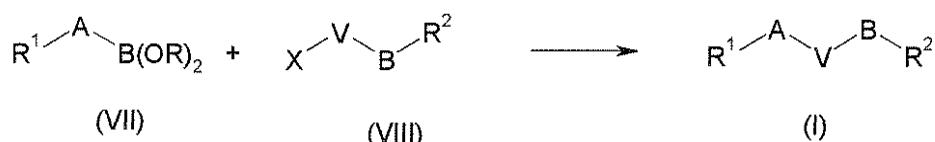
〔 0 0 5 8 〕

式(Ⅰ)の化合物はまた、反応式3中に示す通り、適当な溶媒(例えば、トルエン)中、塩基(例えば、炭酸ナトリウム)の存在下で、式(ⅥⅠ)のボロン酸エステルと式(ⅥⅥⅠⅠ)の化合物(式中、Xはハロ(例えば、プロモ)である)を適当な触媒を用いて反応させることによって製造することができる。

〔 0 0 5 9 〕

【化 1 2 】

反應式 3



式(I)(式中、R²は、カルバメート基またはスルホンアミド基のいずれかを含む)の化合物は、反応式4中に記載する通り製造し得る。式(IX)(式中、Pは適当な保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル(Boc)である)の化合物は、上記の通り製造し得る。該保護基は、第1に適当な条件下で除去して、式(X)の化合物を得る。Boc基の場合には、このものは、式(IX)の化合物を、適当な溶媒(例えば、CH₂Cl₂)中で、適当な酸(例えば、トリフルオロ酢酸)を用いて処理することによって達成し得る。式(X)の化合物を、適当な溶媒(例えば、CH₂Cl₂)中、適当な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、式(XI)のクロロホルメート(これは、通常商業的に入手可能であるか、あるいは容易に製造し得る)を用いて処理することにより、式(X)の化合物を得る。同様に、式(X)の化合物は、適当な溶媒(例えば、CH₂Cl₂)中、適当な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、式(XII)のスルホニルクロリド(これは、通常商業的に入手可能であるか、あるいは容易に製造し得る)と反応させて、式(I)の化合物を得ることができる。式(I)(式中、R²はウレア部分を含む)の化合物は、式O=C=N-R⁴のイソシアネートと反応させることによって製造し得る。更に、式(I)(式中、R²は、ヘテロアリール基で置換された

10

20

30

40

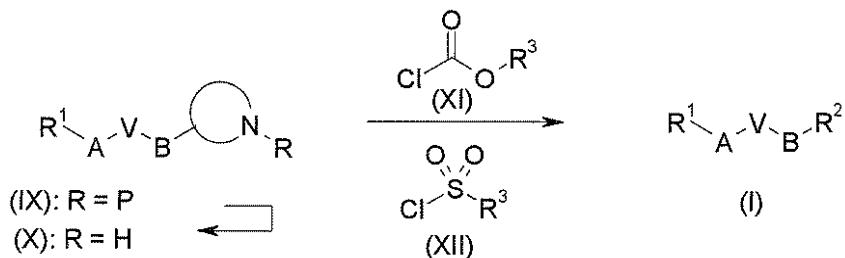
50

4 - ~ 7 - 員ヘテロサイクリルである)の化合物は、アミン(X)を、Pd(0)触媒下、適當なリガンドおよび塩基の存在下で、適當なヘテロアリールクロリドまたはブロミドと反応させることによって製造し得る(Urgaonkar, S.; Hu, J.-H.; Verkade, J. G.による, J. Org. Chem. 2003, 68, 8416-8423)。

【0060】

【化13】

反応式4



式(I)(式中、 R^2 はアミド基を含む)の化合物は、アミド結合生成反応において、式(X)の化合物と適當な酸(R^3COOH)またはその活性化誘導体とから製造し得る。

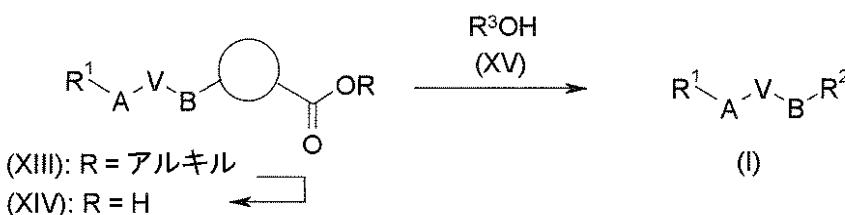
【0061】

式(I)(式中、 R^2 はエステル基を含む)の化合物は、反応式5中に例示する通り製造し得る。式(XII)の化合物は、上記の方法を用いて製造し得る。該アルキル基は第1に適當な条件下で除去して、式(XIV)の化合物を得る。例えば、 R がMeである場合には、式(XII)の化合物は、適當な溶媒(例えば、水-メタノール)中、適當な塩基(例えば、LiOH)の存在下で生成し得る。次いで、式(XIV)の酸は、式(XV)のアルコール(これは、商業的に入手可能であるか、あるいは公知の技術を用いて製造し得る)と縮合する。該縮合は、例えば式(XIV)の化合物を、塩化チオニルの存在下で式(XV)のアルコールと一緒に加熱することによって達成して、式(I)の化合物を得ることができる。

【0062】

【化14】

反応式5



式(I)(式中、 R^3 はエーテル基である)の化合物はまた、反応式6中に例示する通り、式(XII)の化合物から製造し得る。式(XII)の化合物は、適當な溶媒(例えば、 CH_2Cl_2)中、適當な還元剤(例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム)の作用によって、対応するアルコール(XVI)に変換することができ、次いで、第1に適當な溶媒(例えば、THF)中、適當な塩基(例えば、水素化ナトリウム)を用いて処理して、続いて適當なアルキル化剤(例えば、式(XVII)のアルキルハライド)を用いて処理して、式(I)の化合物を得ることができる。

【0063】

10

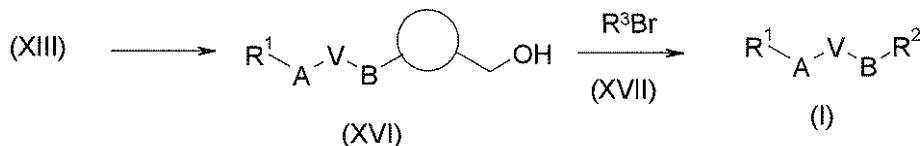
20

30

40

【化15】

反応式6



式(I)（式中、BはNR⁵基を含み、ここで、R⁵は水素である）の化合物は更に、アシル化、スルホニル化、および還元的アミノ化のそれぞれについて当該分野の当業者にとって知られる標準的な技術を用いて、式(I)（式中、R⁵はC(O)R⁷、S(O)₂R⁸、または場合により置換されたC_{1~4}アルキル基である）の化合物に変換し得る。
10

【0064】

式(I)（式中、R¹は、場合によりCNで置換されたピリジルである）の化合物は、ライサー^ト(Reissert)反応によって、対応する無置換ピリジンから製造し得る(Fife, W. K.による, J. Org. Chem. 1983, 48, 1375-1377)。同様な反応を用いて、R¹が場合によりハロゲンで置換されたピリジルである化合物を製造し得る(Walters, M. A.; Shay, J. J.による, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7575-7578)。R¹が場合によりハロゲンで置換されたピリジルである化合物は、遷移金属触媒のクロス-カップリング反応によって、対応する化合物（ここで、R¹は、場合によりC_{1~4}アルキルで置換されたピリジルである）に変換し得る(Furstner, A.らによる, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863)。
20

【0065】

式(I)の他の化合物は、上記の方法と同様な方法、またはそれ自体知られる方法によって製造し得る。

【0066】

式(I)の化合物の製造に関する更なる詳細は、実施例中に記載する。

【0067】

式(I)の化合物は、単独で、または式(I)の少なくとも2（例えば、5~1,000（10~100がより好ましい））の化合物を含有する化合物ライプラリとして製造し得る。化合物ライプラリは、当該分野の当業者にとって知られる方法を用いて、コンビナトリアルな「スプリット・アンド・ミックス(split and mix)」方法、またはマルチプル・パラレル合成法（液相または固相の化学のいずれかを使用する）によって、製造し得る。
30

【0068】

式(I)の化合物の製造の間、中間体の化合物における不安定な官能基（例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、およびアミノ基）は保護され得る。該保護基は、式(I)の化合物の製造におけるいずれかの段階で除去し得て、あるいは式(I)の最終化合物中に存在し得る。様々な不安定な官能基を保護し得る方法、および得られた保護された誘導体を切断する方法の包括的な記載は、例えばProtective Groups in Organic Chemistry, T. W. Greene、およびP. G. M. Wutsによる、(1991) Wiley-Interscience, New York, 2版中に示されている。
40

【0069】

上で定義するいずれかの新規な中間体はまた、本発明の範囲内に含まれる。

【0070】

上記する通り、式(I)の化合物は、GPR116作動薬として（例えば、肥満症および糖尿病の治療および/または予防のため）有用である。該使用において、式(I)の化合物は通常、医薬組成物の形態で投与する。

【0071】

本発明はまた、医薬としての使用のための、式(I)の化合物（但し書きa）およびb
50

) の化合物を含む) またはその医薬的に許容し得る塩をも提供する。

【 0 0 7 2 】

本発明はまた、医薬的に許容し得る担体と組み合わせた、式 (I) の化合物 (但し書き a) および b) の化合物を含む) を含有する医薬組成物をも提供する。

【 0 0 7 3 】

該組成物は、医薬的に許容し得る担体、および非毒性の治療学的に有効な量の式 (I) の化合物 (但し書き a) および b) の化合物を含む) またはその医薬的に許容し得る塩を含む、ことが好ましい。

【 0 0 7 4 】

その上、本発明はまた、医薬的に許容し得る担体、および非毒性の治療学的に有効な量の式 (I) の化合物 (但し書き a) および b) の化合物を含む) またはその医薬的に許容し得る塩を含有する、G P R 1 1 6 を調節することによる疾患の処置 (結果として、肥満症の予防学的なまたは治療学的な処置 (例えば、満腹を制御することによる)) のための、または糖尿病の処置のための、医薬組成物を提供する。

10

【 0 0 7 5 】

該医薬組成物は、場合により他の治療学的な活性成分またはアジュバントを含み得る。いずれかのある場合において最も適当な経路は、宿主、並びに活性成分を投与する病気の性質および激しさに依存するが、該組成物は、経口、直腸、局所、および非経口 (例えば、皮下、筋肉内、および静脈内を含む) 投与に適当な組成物を含む。該医薬組成物は、1回投与形態で容易に供し、そして製薬の分野においてよく知られるいずれかの方法によって製造することができる。

20

【 0 0 7 6 】

実際に、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、通常の医薬的な配合技術に従って、医薬的な担体と密に混合して、活性成分として組み合わせることができる。該担体は、投与 (例えば、経口または非経口 (静脈内を含む)) のために所望される製剤の形態に依存して広範囲な形態をとり得る。

【 0 0 7 7 】

従って、該医薬組成物は、経口投与に適当な別個の単位 (例えば、カプセル剤、サッシェ、または錠剤) (各々は、予め決めた量の活性成分を含有する) として供することができる。更に、該組成物は、散剤、顆粒剤、液剤、水性液体中の懸濁剤、非水性液体、水中油滴型乳剤、油中水滴型乳剤として、供し得る。上記の通常の投与形態に加えて、式 (I) の化合物 (但し書き a) および b) の化合物を含む) またはその医薬的に許容し得る塩はまた、徐放性の方法および / または運搬デバイスによって投与し得る。該組成物は、いずれかの製薬の方法によって製造し得る。通常、該方法は、活性成分を、1個以上の必要な成分を構成する担体と一緒にする工程を含む。通常、該組成物は、活性成分を、液体担体もしくは微細化した固体の担体、またはその両方と均一におよび密に混合することによって製造する。次いで、該生成物は容易に成型して、所望する提供物とし得る。

30

【 0 0 7 8 】

式 (I) の化合物 (但し書き a) および b) の化合物を含む) またはその医薬的に許容し得る塩はまた、1個以上の他の治療学的に活性な化合物と組み合わせて、医薬組成物中に含有し得る。

40

【 0 0 7 9 】

使用する医薬的な担体は例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体の担体の例としては、ラクトース、テラアルバ(terra alba)、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸を含む。液体担体の例としては、糖シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、および水を挙げられる。気体の担体の例としては、二酸化炭素および窒素を含む。

【 0 0 8 0 】

経口投与形態のための組成物を製造する際に、いずれかの便利な医薬的な媒質を使用し得る。例えば、水、グリコール、油、アルコール、芳香剤、保存剤、着色剤などを使用し

50

て、経口液体製剤（例えば、懸濁剤、エリキシル剤、および液剤）を得ることができる；一方、担体（例えば、デンプン、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造顆剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤など）を使用して、経口固体製剤（例えば、散剤、カプセル剤、および錠剤）を得ることができる。それらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセル剤が好ましい経口投与単位（固体の医薬的な担体を使用する）である。場合により、錠剤は、標準的な水性または非水性の技術によってコーティングし得る。

【0081】

本発明の組成物を含有する錠剤は、場合により1個以上の補助的な成分またはアジュバントと一緒に、圧縮または成型することによって製造し得る。圧縮錠剤は、適当な機械中で、流動性形態（例えば、粉末または顆粒）の活性成分を圧縮し、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合することによって製造し得る。成型錠剤は、適当な機械中で不活性な液体希釈剤を用いて湿らせた粉末状化合物の混合物を成型することによって製造し得る。各錠剤は、活性成分の約0.05mg～約5gを含むことが好ましく、そして各サッシェまたはカプセル剤は、活性成分の約0.05mg～約5gを含有することが好ましい。

【0082】

例えば、ヒトへの経口投与を意図する製剤は、活性薬物の約0.5mg～約5gを含み得て、これは、適当なおよび便利な量（組成物の全体の約5～約95%まで変え得る）の担体物質と一緒に配合する。1回投与形態は通常、活性成分を約1mg～約2gの間（典型的には、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mg）で含む。

【0083】

非経口投与に適当な本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の液剤または懸濁剤として製造し得る。適当な界面活性剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）をも含み得る。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のそれらの混合物中で製造し得る。更に、保存剤を、微生物の有害な増殖を防止するために含み得る。

【0084】

注射使用に適当な本発明の医薬組成物は、滅菌の水性液剤または分散剤を含む。その上、該組成物は、該滅菌注射可能な液剤または分散剤の即時の調製のための滅菌散剤の形態であり得る。全ての場合に、最終的な注射可能な形態は滅菌でなければならず、そして容易なシリンジ可能性(syringability)のために有効に流動的でなければいけない。該医薬組成物は、製造および保存の条件下で安定でなければならず；従って、このものは、微生物（例えば、細菌および真菌）の混入作用から保存されることが好ましい。該担体は、溶媒、または分散媒質（例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール）、植物油、およびそれらの適当な混合物を含む）であり得る。

【0085】

本発明の医薬組成物は、局所使用に適当な形態（例えば、エアロゾル剤、クリーム剤、軟膏、ローション剤、ダスティング用散剤(dusting powder)など）であり得る。更に、該組成物は、経皮デバイスでの使用に適当な形態であり得る。これらの製剤は、通常の加工処理方法によって、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を用いて、製造し得る。例えば、クリーム剤または軟膏は、親水性物質および水を、約5重量%～約10重量%の化合物と一緒に混合することによって、所望する稠度(consistency)を有するクリーム剤または軟膏を得る。

【0086】

本発明の医薬組成物は、直腸投与に適当な形態（担体は固体である）であり得る。該混合物は1回投与坐剤を形成することが好ましい。適当な担体は、ココアバターおよび当該分野において通常使用される他の物質を含む。該坐剤は、第1に該組成物を軟化または融解した担体と一緒に混合し、続いて冷蔵しおよび型に成型することによって、容易に得る

10

20

30

40

50

ことができる。

【0087】

上記の担体成分に加えて、上記の医薬製剤は、適宜、1個以上の別の担体成分（例えば、希釈剤、緩衝剤、芳香剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、保存剤（例えば、抗酸化剤を含む）など）を含み得る。その上、他のアジュvantは、該製剤が目的のレシピエントの血液と等張となるように含み得る。式（I）の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物はまた、粉末または液体濃縮の形態で製造し得る。

【0088】

通常、1日当たり体重の0.01mg/kg～約150mg/kgの次数の用量レベルが上記の疾患の処置において有用であり、あるいは、1日当たり患者当たり、約0.5mg～約7gである。例えば、肥満症は、1日当たり体重のキログラム当たり化合物の約0.01～50mg、あるいは1日当たり患者当たり、約0.5mg～約3.5gの投与によって有効に処置し得る。

10

【0089】

しかしながら、いずれかの患者にとっての具体的な用量レベルは、様々な因子（例えば、年齢、体重、通常の健康、性別、食事、投与の時間、投与の経路、排泄の割合、薬物の組み合わせ、および治療を受ける疾患の激しさを含む）に依存する、と理解される。

【0090】

式（I）の化合物（但し書きa）およびb）の化合物を含む）およびその医薬的に許容し得る塩は、GPR116が役割を果たしている疾患または病気の処置において使用し得る。

20

【0091】

従って、本発明はまた、GPR116が役割を果たしている疾患または病気の処置方法をも提供し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式（I）の化合物（但し書きa）およびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

【0092】

GPR116が役割を果たしている疾患または病気は、肥満症および糖尿病を含む。本出願と関連して、肥満症の処置は、疾患もしくは病気、例えば肥満症、および過剰な食物摂取に関係する他の摂食障害（例えば、食欲および体重の減少、体重の減少の維持、およびリバウンドの予防による）、糖尿病（1型および2型の糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、糖尿病合併症（例えば、神経障害、腎障害、網膜症、白内障、循環器系合併症、および異脂肪血症を含む）の処置を包含することを意図する。経口摂取した脂肪に対して異常な感受性を有する患者の処置は、機能的な消化不良を引き起す。本発明の化合物はまた、代謝性疾患（例えば、代謝症候群（シンドロームX）、耐糖能障害、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、または高血圧症）を処置するのに使用することができる。

30

【0093】

本発明はまた満腹の制御方法をも提供し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式（I）の化合物（但し書きa）およびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

40

【0094】

本発明はまた肥満症の処置方法をも提供し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式（I）の化合物（但し書きa）およびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

【0095】

本発明はまた、糖尿病（例えば、1型および2型の糖尿病（特に、2型の糖尿病）を含む）の処置方法をも提供し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式（I）の化合物（但し書きa）およびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

50

【0096】

本発明はまた、代謝症候群（シンドロームX）、耐糖能障害、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、または高血圧症の処置方法をも提供し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式（I）の化合物（但し書きa）およびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

【0097】

本発明はまた、上記の疾患の処置において使用するための、式（I）の化合物（但し書きa）およびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を提供する。

【0098】

本発明はまた、上記の病気の処置のための医薬の製造における、式（I）の化合物（但し書きaおよびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩の使用を提供する。

10

【0099】

本発明の方法において、用語「処置」とは、治療学的な処置および予防学的な処置の両方を含む。

【0100】

式（I）の化合物（但し書きa）およびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩は、単独で、または1個以上の他の治療学的に活性な化合物と組み合わせて投与し得る。他の治療学的に活性な化合物は、式（I）の化合物の場合と同じ疾患もしくは病気、または異なる疾患もしくは病気の処置のためのものであり得る。該治療学的に活性な化合物は、同時に、連続的に、または別個に投与し得る。

20

【0101】

式（I）の化合物は、肥満症および/または糖尿病の処置のための他の活性化合物、例えば、インスリンおよびインスリニアログ、胃リバーゼインヒビター、膵臓リバーゼインヒビター、スルホニルウレアおよびアナログ、ビグアナイド、2作動薬、グリタゾン(glitazon)、PPAR-1作動薬、混合型PPAR-1/2作動薬、PXR作動薬、脂肪酸酸化インヒビター、-グルコシダーゼ、-作動薬、ホスホジエステラーゼインヒビター、脂質低下薬、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、抗肥満症薬（例えば、膵臓リバーゼインヒビター、MCH-1拮抗薬、およびCB-1拮抗薬（または、逆作動薬））、アミリン拮抗薬、リポキシゲナーゼインヒビター、ソモスタチン(somatostatin)アナログ、グルコキナーゼ活性化薬、グルカゴン拮抗薬、インスリンシグナル伝達作動薬、PTP1Bインヒビター、糖新生インヒビター、抗脂肪分解(antilipolytic)薬、GSKインヒビター、ガラニン受容体作動薬、食欲低下薬、CCK受容体作動薬、レプチン、セロトニン作動性/ドーパミン作動性の抗肥満症薬、再取り込みインヒビター（例えば、シブトラミン）、CRF拮抗薬、CRF結合タンパク質、甲状腺類似化合物、アルドース還元酵素インヒビター、グルココルチコイド受容体拮抗薬、NHE-1インヒビター、またはソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、と一緒に投与し得る。

30

【0102】

式（I）の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、および少なくとも1つの他の抗肥満症薬の投与を含む併用療法は、本発明の更なる態様である。

40

【0103】

本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）における肥満症の処置方法をも提供し、該方法は、処置が必要な哺乳動物に、有効な量の式（I）の化合物（但し書きaおよびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩および別の抗肥満症薬を投与することを含む。

【0104】

本発明はまた、肥満症の処置のための、式（I）の化合物（但し書きaおよびb）の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩、および別の抗肥満症薬の使用をも提供する。

【0105】

50

本発明はまた、肥満症の処置のための、別の抗肥満症薬と組み合わせて使用するための医薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物(但し書きaおよびb)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩の使用をも提供する。

【0106】

式(Ⅰ)の化合物(但し書きaおよびb)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩、および他の抗肥満症薬は、同時投与するか、あるいは連続してまたは別々に投与することができる。

【0107】

同時投与は、式(Ⅰ)の化合物(但し書きaおよびb)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩、および他の抗肥満症薬の両方を含む製剤の投与、または各薬物の異なる製剤の同時または別個の投与を含む。式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、および他の肥満症薬の薬理学的なプロファイルが許容される場合には、該2個の薬物の同時投与が好ましい。

10

【0108】

本発明はまた、肥満症の処置のための医薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物(但し書きaおよびb)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩、および別の抗肥満症薬の使用をも提供する。

【0109】

本発明はまた、式(Ⅰ)の化合物(但し書きaおよびb)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩、および別の抗肥満症薬、並びに医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物をも提供する。本発明はまた、上記の方法における該組成物の使用をも包含する。

20

【0110】

G P R 1 1 6 作動薬は、中心的に作用する抗肥満症薬と組み合わせて使用する。

【0111】

本発明の態様に記載する併用療法において使用するための他の抗肥満症薬は、CB-1モジュレーター(例えば、CB-1拮抗薬または逆作動薬)であることが好ましい。CB-1モジュレーターの例としては、S R 1 4 1 7 1 6(リモナバント(rimonabant))およびS L V - 3 1 9 ((4S)-(-)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド);並びに、EP576357、EP656354、WO 03/018060、WO 03/020217、WO 03/020314、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027076、WO 03/040105、WO 03/051850、WO 03/051851、WO 03/053431、WO 03/063781、WO 03/075660、WO 03/077847、WO 03/078413、WO 03/082190、WO 03/082191、WO 03/082833、WO 03/084930、WO 03/084943、WO 03/086288、WO 03/087037、WO 03/088968、WO 04/012671、WO 04/013120、WO 04/026301、WO 04/029204、WO 04/034968、WO 04/035566、WO 04/037823、WO 04/052864、WO 04/058145、WO 04/058255、WO 04/060870、WO 04/060888、WO 04/069837、WO 04/069837、WO 04/072076、WO 04/072077、WO 04/078261、およびWO 04/108728、並びにそれらの中に開示されている引用文献、中に開示する化合物を含む。

30

【0112】

40

G P R 1 1 6 が役割を果たしていると示唆されている他の疾患または病気は、WO 00/50562および米国特許第6,468,756号中に記載するものを含み、例えば、循環器疾患、高血圧症、呼吸器疾患、妊娠異常症、消化器系疾患、免疫疾患、筋骨格障害、うつ病、恐怖症、不安症、気分障害、およびアルツハイマー疾患を含む。

【0113】

全ての刊行物(これは、本明細書中に引用する特許および特許出願を含むが、これらに限定されない)は、各個々の刊行物が引用によって完全に記載されたものとして本明細書中に包含されると具体的に且つ個別に示すように、引用によって本明細書中に包含する。

【0114】

本発明は、以下の実施例を引用することによって記載するが、該実施例は例示の目的の

50

ためのものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈するものではない。

【実施例】

【0115】

物質および方法：

カラムクロマトグラフィー精製は、特に断わらない限り、SiO₂ (40~63 メッシュ) を用いて行なった。LCMSデータは、以下の通りに得た； Atlantis 3 μ C₁₈ カラム (3.0 × 20.0 mm、流速 = 0.85 mL/分) (0.1% HCO₂Hを含有する H₂O - CH₃CN 溶液を用いて 6 分間かけて溶出する； UV 検出は 220 nm とする)。勾配情報：0.0~0.3 分、100% H₂O；0.3~4.25 分、10% H₂O - 90% CH₃CN まで勾配をなす；4.25 分~4.4 分、100% CH₃CN まで勾配をなす；4.4~4.9 分、100% CH₃CN で保持する；4.9~6.0 分、100% H₂O まで勾配をなす。該マススペクトルは、正 (ES⁺) または負 (ES⁻) イオンモードのいずれかでのエレクトロスプレーイオン化源を用いて得た。

【0116】

¹H nmr スペクトルは、Varian Mercury 400 分光計 (400 MHz) を用いて記録した。

【0117】

略語および頭字語：

Ac はアセチルであり；DBU は 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンであり；DCE は 1,2-ジクロロエタンであり；DIPA は N,N-ジイソプロピルエチルアミンであり；DMF は N,N-ジメチルホルムアミドであり；Et はエチルであり；Me はメチルであり；RT は保持時間であり；rt は室温であり；THF はテトラヒドロフランである。

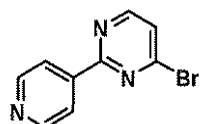
【0118】

以下の化合物の合成は以前に報告されている。4-メチルアミノメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：Hiscock, S. D. らによる, WO 03/049737；2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4-オール：Medwid, J. B. らによる, J. Med. Chem. 1990, 33, 1230-1241。

【0119】

製造例 1：4-ブロモ-2-ピリジン-4-イル-ピリミジン

【化16】

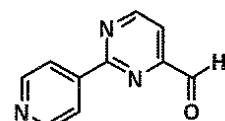


2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4-オール (200 mg, 1.16 mmol) を DCE (10 mL) 中に懸濁し、次いで POBr₃ (497 mg, 1.73 mmol) を 1 回で加えた。該反応混合物を 95 (浴) まで 18 時間加熱し、次いで 20 まで冷却した。H₂O (30 mL) および CH₂Cl₂ (30 mL) を加え、次いで二層混合物を激しく 30 分間攪拌した。層分離し、そして該水層を CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) を用いて抽出した。該有機物を合わせて乾固するまで蒸発させて、標題化合物を得た。m/z (ES⁺) = 236, 238 (1:1) [M + H]⁺。

【0120】

製造例 2：2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4-カルバルデヒド

【化17】



イソニコチニアミジン塩酸塩 (5.00 g, 31.7 mmol) およびアセトアルデヒド

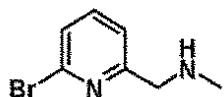
50

ドジメチルアセタール (8.44 mL, 63.5 mmol) を合わせて、そしてこれらを D B U (14.20 mL, 95.2 mmol) の存在下、無水DMF (35 mL) 中、110 まで3時間加熱した。該反応混合物を20まで冷却し、次いで16時間攪拌し、その後に真空中で濃縮した。該残渣をH₂O (100 mL) およびEtOAc (100 mL) の間で分配した。該水層をEtOAc (2×50 mL) を用いて抽出し、次いで該有機物を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。該残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (EtOAcを使用) により、4-メチル-2-ピリジン-4-イル-ピリミジンを得た。¹H ((CD₃)₂SO): 2.57 (3H, s), 7.45 (1H, d), 8.21-8.26 (2H, m), 8.72-8.77 (2H, m), 8.82 (1H, d)。無水ジオキサン (20 mL) 中のこの化合物 (1.06 g, 6.17 mmol) の溶液に、SeO₂ (2.05 g, 18.51 mmol) を加え、次いで該混合物を90時間加熱還流した。該反応混合物を20まで冷却し、次いでろ過し、EtOAcを用いて洗浄した。該ろ液を乾固するまで蒸発させて、次いで該残渣をCH₂Cl₂中に懸濁した。該懸濁液をろ過し、CH₂Cl₂を用いて洗浄し、次いで該ろ液を乾固するまで蒸発させて、標題化合物を得た。¹H (CDCl₃): 7.80 (1H, d), 8.38 (2H, d), 8.83 (2H, d), 9.13 (1H, d), 10.15 (1H, s)。

【0121】

製造例3:(6-プロモピリジン-2-イルメチル)メチルアミン

【化18】



20

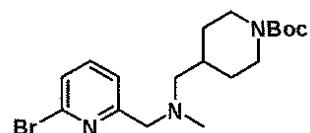
CH₂Cl₂ (20 mL) 中の6-プロモピリジン-2-カルバルデヒド (1.00 g, 5.38 mmol) の溶液に、メチルアミン (4.04 mL, 2 M / THF, 8.08 mmol) を加え、次いで該攪拌溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.37 g, 6.46 mmol) を加えた。rtで18時間攪拌後に、該混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) およびCH₂Cl₂ (100 mL) の間で分配した。層分離し、次いで該水層をCH₂Cl₂ (2×30 mL) を用いて抽出した。該有機物を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製 (5% MeOH / CH₂Cl₂を使用) により、目的の化合物を得た。¹H (CDCl₃): 2.49 (3H, s), 3.86 (2H, s), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.53 (1H, t)。

30

【0122】

製造例4:[(6-プロモピリジン-2-イルメチル)メチルアミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化19】



40

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)メチルアミン (製造例3, 100 mg, 0.50 mmol) の溶液に、4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (117 mg, 0.55 mmol) を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (116 mg, 0.55 mmol) を加えた。該反応混合物をrtで16時間攪拌し、次いでこれを飽和NaHCO₃水溶液 (30 mL) およびCH₂Cl₂ (30 mL) の間で分配した。層分離し、そして該水層をCH₂Cl₂ (2×20 mL) を用いて抽出した。該有機物を合わせてブライン (30 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして真空中で濃縮した。フラッシュカラムク

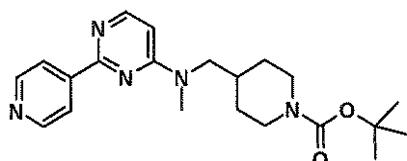
50

ロマトグラフィーによる精製 (CH₂Cl₂ ~ 2% MeOH / CH₂Cl₂ を使用) により、目的の化合物を得た。¹H (CDCl₃): 0.95-1.08 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.54-1.69 (1H, m), 1.75 (2H, d), 2.21-2.26 (5H, m), 2.67 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.98-4.15 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.51 (1H, t)。

【0123】

実施例1: 4 - {[メチル - (2 - ピリジン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - アミノ]メチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化20】



10

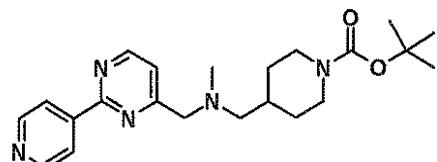
無水DMF (3 mL) 中の 4 - メチルアミノメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (41 mg, 0.18 mmol) の溶液に、4 - ブロモ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン (製造例1、42 mg, 0.18 mmol) およびDIPA (63 μL, 0.36 mmol) を加え、次いで得られた溶液を 86 (浴) まで 6 時間加熱した。該反応混合物を 20 まで冷却し、次いでこれに H₂O (20 mL) および EtOAc (10 mL) を加えた。層分離し、次いで該水層を EtOAc (2 × 30 mL) を用いて抽出した。該有機物を合わせてブライン (30 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (EtOAc を使用) により、標題化合物を得た: RT = 2.87 分; m/z (ES⁺) = 384 [M + H]⁺。

20

【0124】

実施例2: 4 - {[[メチル - (2 - ピリジン - 4 - イルピリミジン - 4 - イルメチル)アミノ]メチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化21】



30

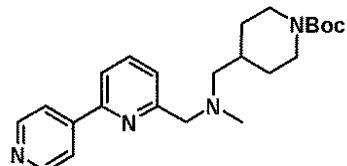
無水CH₂Cl₂ (3 mL) 中の 4 - メチルアミノメチルピペリジン - 1 - カルボン *tert* - ブチルエステル (37 mg, 0.16 mmol) の溶液に、2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (製造例2、30 mg, 0.16 mmol) を加え、続いて NaBH(OAc)₃ (38 mg, 0.18 mmol) を加えた。該混合物を *rt* で 24 時間激しく攪拌し、その後に、CH₂Cl₂ (30 mL) および H₂O (20 mL) の間で分配した。該水層を CH₂Cl₂ (20 mL) を用いて抽出し、次いで該有機物を合わせてブライン (20 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (EtOAc を使用) により、標題化合物を得た。RT = 2.36 分: m/z (ES⁺) = 398 [M + H]⁺。

40

【0125】

実施例3: 4 - {[2,4']ビピリジニル - 6 - イルメチルメチルアミノ]メチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化 2 2】



トルエン (5 mL、無水) 中の 4 - {[(6 - ブロモピリジン - 2 - イルメチル)メチルアミノ]メチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル (製造例 4、8.8 mg、0.28 mmol) の溶液に、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン) (1.3 mg、0.01 mmol) および炭酸ナトリウム (水 (1.5 mL) 中の 5.3 mg、脱酸素した) を加えた。激しく攪拌した二層混合物に、4 - (4,4,5,5 - テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン (5.7 mg、0.28 mmol) を加え、そして該反応混合物を 86 (浴) まで 3 日間加熱した。該反応混合物を *r.t* まで冷却し、次いで該アンモニア水 (2 M、1.5 mL) を激しく攪拌しながら加えた。10 分後に、酢酸エチル (3.0 mL) を加え、そして層分離した。該水層を酢酸エチル (2 × 2.0 mL) を用いて抽出し、そして該有機物を合わせてブライン (2.0 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / CH₂Cl₂ を使用) による精製により、標題化合物を得た。¹H (CDCl₃): 0.96-1.12 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.63-1.73 (1H, m), 1.78 (2H, d), 2.26-2.32 (5H, m), 2.69 (2H, t), 3.72 (2H, s), 4.00-4.14 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.77 (1H, t), 7.88 (2H, d), 8.69 (2H, d)。R_T = 2.38 分 : m/z (ES⁺) = 397 [M + H]⁺。

【0126】

本発明の化合物の生物学的な活性は、以下のアッセイシステムにおいて試験し得る。

【0127】

(酵母菌レポーターアッセイ)

酵母菌細胞 - ベースのレポーターアッセイは、これまでに文献中に記載されている (例えば、Miret J. J. らによる, 2002, J. Biol. Chem., 277: 6881-6887; Campbell R. M. らによる, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9: 2413-2418; King K. らによる, 1990, Science, 250: 121-123); WO 99/14344; WO 00/12704; および米国特許第6,100,042号を参照)。要するに、酵母菌細胞を工学的に処理して、その結果、内在性酵母菌 G - アルファ (GPA1) を欠失させ、そして多数の技術を用いて構築された G - タンパク質キメラで置き代えた。加えて、該内在性酵母菌アルファ - 細胞 GPCR、Ste3 を欠失させて、選択する哺乳動物 GPCR の均一な発現を可能とした。酵母菌の場合には、真核生物中で保存される、フェロモンシグナル伝達経路 (例えば、マイトイジエン - 活性化タンパク質キナーゼ経路) の要素は、Fus1 の発現を促進した。Fus1 プロモーター (Fus1 p) のコントロール下に - ガラクトシダーゼ (LacZ) を置くことによって、システムを発展させ、その結果、受容体活性化は酵素によるリードアウト (read-out) を生じた。

【0128】

酵母菌細胞は、Agatep ら (Agatep, R. らによる, 1998, Transformation of *Saccharomyces cerevisiae* by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol (LiAc/ss-DNA/PEG) protocol. Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier) によって記載された酢酸リチウム方法を適合させることによって、形質転換した。要するに、酵母菌細胞は、酵母菌トリプトン (yeast tryptone) (YT) プレート上で終夜増殖させた。酵母菌発現ベクター (複製起源の 2 μg) および酢酸リチウム / ポリエチレングリコール / TE 緩衝液中の、キャリヤー一本鎖 DNA (10 μg)、2 個の Fus1 p - LacZ レポータープラスミド (一方はURA選択マーカー、および他方はTRPである) の各々 (2 μg)、GPR116 (ヒトまたはマウスの受容体) (2 μg) を、エッペンドルフチューブ中にピペットした。該受容体および / または非受容体コントロールを含有する酵母菌発現プラスミドは、LEUマーカーを有する。酵母菌細胞をこの混合物中

に播種させ、そして該反応を 30 ℃ で 60 分間進行させた。次いで、該酵母菌細胞を 42 ℃ で 15 分間、熱ショックした。次いで、該細胞を洗浄し、そして選択プレート上で伝播させた。該選択プレートは、規定の酵母菌培地から L E U 、 U R A および T R P を引いたもの (S D - L U T) とした。次いで、 30 ℃ で 2 ~ 3 日間インキュベートした後に、該選択プレート上で増殖するコロニーを、 L a c Z アッセイにおいて試験した。

【 0129 】

- ガラクトシダーゼについての蛍光定量的な酵素アッセイを行なうために、ヒトまたはマウスの G P R 116 受容体を有する酵母菌細胞を液体 S D - L U T 培地中で、不飽和濃度まで終夜増殖した（すなわち、細胞は未だ分裂中であって、そして定常期に未だ達していない）。それらを最適なアッセイ濃度まで新しい培地中で希釈し、そして酵母菌細胞 (90 μ L) を、 96 - ウェルブラックポリスチレンプレート (Costar) に加えた。化合物（これは、 D M S O 中に溶解し、そして 10 倍濃度まで 10 % D M S O 溶液中で希釈する）を該プレートに加え、そして該プレートを 30 ℃ で 4 時間置いた。4 時間後に、 - ガラクトシダーゼに対する基質を各ウェルに加えた。これらの実験において、フルオレセインジ (- D - ガラクトピラノシド) (F D G) (これは、フルオレセインを放出する酵素に対する基質である) を使用し、これにより、蛍光定量的なリードアウトを可能とした。 500 μ M F D G / 2.5 % トリトン X 100 のウェル当たり 20 μ L を加えた（細胞を浸透性とするのに、洗浄剤を必要とした）。該細胞を該基質と一緒に 60 分間、インキュベートした後に、 1 M 炭酸ナトリウムのウェル当たり 20 μ L を加えて、該反応を停止させ、そして蛍光シグナルを増大した。次いで、該プレートを、 485 / 535 nm で蛍光光度計中で読み取った。

【 0130 】

本発明の化合物は、バックグラウンドシグナル（すなわち、化合物なしの 1 % D M S O の存在下で得られるシグナル）の少なくとも ~ 1.5 倍の蛍光シグナルの増大を示した。

【 0131 】

(c A M P アッセイ)

組み換えヒト G P R 116 を発現する安定なセルラインを確立し、そしてこのセルラインを用いて、本発明の化合物が環状 A M P (c A M P) の細胞内レベルに及ぼす影響を研究した。該細胞単層をリン酸緩衝生理食塩水を用いて洗浄し、そしてこのものを、刺激用緩衝液 + 1 % D M S O 中での様々な濃度の化合物を用いて 37 ℃ で 30 分間刺激した。次いで、細胞を溶解し、そして c A M P 含有量をパーキンエルマー・アルファスクリーン (Perkin Elmer AlphaScreen) (登録商標) (増幅ルミネッセンス近接ホモジニアスアッセイ法) c A M P キットを用いて測定した。緩衝液およびアッセイ条件は、製造主のプロトコール中に記載する通りとした。

【 0132 】

本発明の化合物は、細胞内 c A M P レベルの濃度依存性の増大を示した。

【 0133 】

(インビオ摂食研究)

本発明の化合物が体重、並びに食物および水の摂取に及ぼす影響は、逆位相照明 (reverse-phase lighting) を維持する、自由に摂食させる雄性スプレーグドーリーラットにおいて調べた。被験化合物および基準化合物を適当な投与経路によって投与し（例えば、腹腔内、または経口）、そして続く 24 時間、測定を行なった。ラットを、金属格子フロアを有するポリプロピレンゲージ中、温度を 21 ± 4 ℃ 、および 55 ± 20 % の湿度で、個別に収容した。ゲージパッドを有するポリプロピレントレイを各ゲージの真下に置いて、いずれの食物のこぼれた量 (spillage) を検出した。動物を逆位相の明 - 暗サイクル（照明は、 09.30 ~ 17.30 時までの 8 時間で消す）に保持し、その間、部屋は赤色光によって照射した。動物は、 2 週間の順化期間中、標準的な粉末状のラット食餌および水道水に自由に接近させた。該食餌は、アルミニウムふたが付いたガラス製の食餌用広口瓶中に入れた。各ふたは 3 ~ 4 cm の穴を有して、食物に接近可能とした。動物、食餌用広口瓶、および水ボトルを、暗期間の開始時に秤量した（最も近い 0.1 g まで）。食餌用広口瓶および水

10

20

30

40

50

ボトルを、動物に本発明の化合物を投与した1、2、4、6および24時間後に連続して測定して、そしてベースラインでの処置群の間のいずれかの有意な差違をビヒクル-処置のコントロールと比較した。

【0134】

膵臓ベータ細胞 (HIT-T15) のインビトロモデルにおける、本発明の化合物の抗糖尿病効果

(細胞培養)

HIT-T15細胞 (60継代) をATCCから入手し得て、そしてこれを10%ウシ胎児血清および30nM亜セレン酸ナトリウムを用いて補足した RPMI1640培地中で培養した。全ての実験は、70継代未満の細胞を用いて、文献 (これは、81を超える継代数のこのセルラインの性質の変化を記載する) に従って、実施するべきである (Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RPによる, Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. 1989 Jan; 38(1): 44-8)。

【0135】

(cAMPアッセイ)

HIT-T15細胞を、96ウェルプレート中の標準的な培地中に、100,000細胞 / 0.1mL / ウェルでプレートし、そしてこれを24時間培養し、次いで該培地を廃棄した。細胞を、刺激緩衝液 (ハンクス(Hanks)緩衝塩溶液、5mM HEPES、0.5mM IBMX、0.1% BSA、pH 7.4) を用いて、室温で15分間インキュベートした。このものを廃棄し、そして0.5%DMSOの存在下、刺激緩衝液中の0.01、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30μMの範囲にわたる化合物の希釈物で置き代えた。細胞を室温で30分間インキュベートした。次いで、75μLの溶解緩衝液 (5mM HEPES、0.3%トウイーン-20、0.1% BSA、pH 7.4) をウェル毎に加え、そして該プレートを900rpmで20分間振り混ぜた。粒子状物質を5分間遠心分離 (3000rpm) することによって除去し、次いで該試料を384ウェルプレートに2組で移し、そしてこれをパーキンエルマーアルファスクリーンcAMPアッセイキットの説明書に従って処理した。要するに、8μLの試料、5μLのアクセプターベッドミックス、および12μLの検出ミックスを含有する25μLの反応液をセットし、その結果、最終的な反応成分の濃度は該キットの説明書中に記載するのと同じとした。反応液を室温で150分間インキュベートし、そして該プレートをパッカードフュージョンインスツルメント(Packard Fusion instrument)を用いて読み取った。cAMPについての測定値を、公知のcAMP量 (0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100、300、1000nM) の標準曲線と比較して、該読み取り値を絶対的なcAMP量に変換した。データをXLフィット(XLfit)3ソフトウェアを用いて分析した。

【0136】

(インスリン分泌アッセイ)

HIT-T15細胞を、12ウェルプレート中の標準的な培地中に10⁶細胞 / 1mL / ウェルでプレートし、そしてこれを3日間培養し、次いで該培地を廃棄した。細胞を、クレブス-リンガー(Krebs-Ringer)緩衝液 (KRB) (119mM NaCl、4.74mM KCl、2.54mM CaCl₂、1.19mM MgSO₄、1.19mM KH₂PO₄、25mM NaHCO₃、10mM HEPES (pH 7.4)、および0.1%ウシ血清アルブミンを含有する) を用いて補足して、2回洗浄した。細胞をKRB (1mL) と一緒に37℃で30分間インキュベートし、次いで廃棄した。これに続いて、KRBと一緒に第2のインキュベーションを30分間行ない、これを集め、そしてこれを用いて各ウェルの基礎インスリン分泌レベルを測定した。次いで、化合物の希釈物 (0、0.1、0.3、1、3、10μM) を、KRB (1mL) 中の2組のウェル (5.6mMグルコースを用いて補足する) に加えた。37℃で30分間インキュベート後に、試料をインスリンレベルの測定のために取り出した。インスリンの測定は、メルコディア・

10

20

30

40

50

ラットインスリン・エライザキット(Mercodia Rat insulin ELISA kit)を用いて、製造主の説明書に従って、公知のインスリン濃度の標準曲線を用いて、行なった。各ウェルについて、インスリンレベルは、グルコースなしでの前インキュベート値から基礎分泌レベルを引いた。データはXLフィット3ソフトウェアを用いて分析した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	9/12	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	9/00	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	19/02	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	1/16	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	21/00	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	11/00	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	13/12	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	27/02	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/12	A 6 1 P 27/12

(72)発明者 スチュアート・エドワード・ブラッドリー

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 マシュー・コリン・ソア・ファイフ

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 ジェラード・ヒュー・トーマス

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第2004/052880 (WO, A1)

国際公開第03/035639 (WO, A1)

国際公開第01/093682 (WO, A1)

国際公開第03/068236 (WO, A1)

特表2007-516196 (JP, A)

特表2007-517010 (JP, A)

国際公開第2002/057233 (WO, A1)

国際公開第2004/065380 (WO, A1)

国際公開第98/040356 (WO, A1)

国際公開第2002/068387 (WO, A1)

国際公開第2002/068388 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/14

A61K 31/444-31/506

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)