

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年12月13日(13.12.2012)



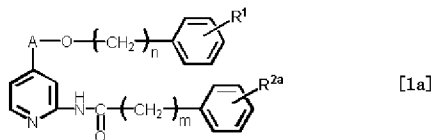
(10) 国際公開番号
WO 2012/169571 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/75 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/064638
- (22) 国際出願日: 2012年6月7日(07.06.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-129072 2011年6月9日(09.06.2011) JP
特願 2011-267347 2011年12月6日(06.12.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人 富山大学(National University Corpora-
tion University of Toyama) [JP/JP]; 〒9308555 富山県
富山市五福3190 Toyama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてののみ): 笹岡 利安
(SASAKA Toshiyasu) [JP/JP]; 〒9300194 富山県富
山市杉谷2630 富山大学杉谷キャンパス内
Toyama (JP). 恒枝 宏史(TSUNEKI Hiroshi) [JP/JP];
〒9300194 富山県富山市杉谷2630 富山大
学杉谷キャンパス内 Toyama (JP). 和田 努
(WADA Thutomu) [JP/JP]; 〒9300194 富山県富山市
杉谷2630 富山大学杉谷キャンパス内 Toy-
ama (JP). 豊岡 尚樹(TOYOOKA Naoki) [JP/JP]; 〒
9308555 富山県富山市五福3190 富山大学
五福キャンパス内 Toyama (JP). 広野 修一
(HIRONO Shuichi) [JP/JP]; 〒1750093 東京都板橋区
赤塚新町3-16-29 Tokyo (JP). 合田 浩明
(GOUDA Hiroaki) [JP/JP]; 〒2230053 神奈川県横浜
市港北区綱島西3-16-13 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 大谷 嘉一(OTANI Kaichi); 〒9330023 富
山県高岡市末広町14-45 Toyama (JP).

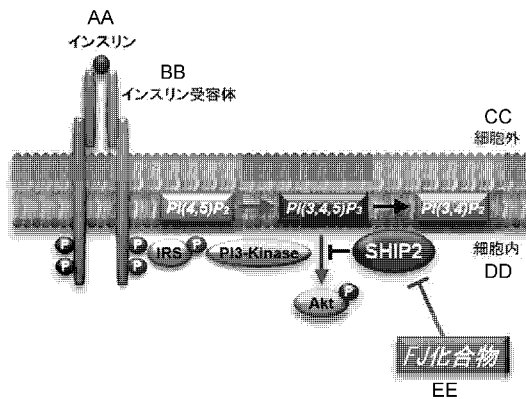
[続葉有]

(54) Title: NOVEL N-(PYRIDIN-2-YL)ALKANAMIDE DERIVATIVE AND SHIP2 INHIBITOR CONTAINING SAME AS AN ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 新規なN-(ピリジン-2-イル)アルカンアミド誘導体およびそれらを有効成分とするSHIP2阻害剤



[図1]



AA Insulin
 BB Insulin receptor
 CC Outside cell
 DD Inside cell
 EE FJ compound

(57) Abstract: [Problem] To provide a novel N-(pyridin-2-yl)alkanamide derivative and a novel insulin sensitizer containing this derivative as an active ingredient. [Solution] A novel N-(pyridin-2-yl)alkanamide derivative or salt thereof, wherein R¹ and R^{2a} in the above general formula [1a] represent a hydrogen atom or a halogen atom, and A represents an alkylene group or a bond, has an inhibitory effect on SHIP2, and is useful as an insulin sensitizer by causing an increase in insulin sensitivity.

(57) 要約: 【課題】 新規なN-(ピリジン-2-イル)アルカンアミド誘導体およびそれらを有効成分とする新規なインスリン抵抗性改善薬を提供する。【解決手段】 上記一般式[1a]において、R¹およびR^{2a}が水素原子またはハロゲン原子、Aがアルキレン基または結合で表される新規なN-(ピリジン-2-イル)フェニルアルカンアミド誘導体またはその塩は、SHIP2の阻害作用を有し、インスリン感受性を増加させることから、インスリン抵抗性改善薬として有用である。

WO 2012/169571 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ

シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

— 発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv))

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

新規なN－（ピリジン－2－イル）アルカンアミド誘導体およびそれらを有効成分とするSHIP2阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、インスリン感受性を増加させる化合物および薬学的に許容できるその塩の使用に関する。

より詳細には、新規なN－（ピリジン－2－イル）アルカンアミド誘導体およびそれらを有効成分とするSHIP2阻害剤に関する。

背景技術

[0002] 世界で開発中の糖尿病治療に用いられる新薬の作用機序は、インスリン抵抗改善薬とインスリン分泌促進薬に大別される。

現在、2型糖尿病治療薬の開発は、グリタゾン系薬剤に代表されるインスリン抵抗改善薬からインレクチンに関連するインスリン分泌促進薬にシフトしている。

この様な中、SHIP2阻害剤は、糖尿病病態での中枢および末梢のインスリン抵抗性を改善することから興味ある薬剤である。

5'－リピッドホスファターゼのSH2-domain containing inositol 5'－phosphatase 2 (SHIP2) は、インスリンの代謝作用の発現に中心的な役割を担うphosphatidylinositol 3 kinase (PI3キナーゼ)系に対して抑制性の制御を行う細胞内因子であり（非特許文献1）2型糖尿病でのインスリン抵抗性の増大に関与している。

その根拠として、SHIP2が2型糖尿病モデル動物のdb/dbマウスの骨格筋や脂肪組織で発現が亢進していること（非特許文献2）、SHIP2発現が亢進する2型糖尿病患者の遺伝子多型が存在すること（非特許文献3）、さらにSHIP2過剰発現マウスではインスリン抵抗性と耐糖能障害

が惹起されることが示されている（非特許文献4）。

そのため、次世代型の糖尿病治療薬としてSHIP2阻害剤の開発の重要性が指摘されている（非特許文献5）。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：Mol Cell Biol, 21:1633-1646, 2001.

非特許文献2：Diabetes, 51: 2387-2394, 2002.

非特許文献3：J Clin Endocrinol Metab, 90: 2911-2919, 2005.

非特許文献4：Endocrinology, 149: 642-650, 2008.

非特許文献5：Nat. Rev. Drug Discov., 5: 333-342, 2006

非特許文献6：Comb. Chem. High Throughput Screen, 12:760-771, 2009

非特許文献7：Br. J. Pharmacol., 158: 879-887, 2009

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] SHIP2阻害剤は、次世代型の糖尿病治療薬として、世界中で開発が行われているが、未だに臨床利用に適さないリード化合物の報告があるのみである。

例えば、非特許文献6に記載のピラゾール骨格を有する化合物は、試験管内でSHIP2と基質（BODIPY-PIP3）の反応を選択的に阻害するが、生体内での作用は不明である。

非特許文献7に記載のSHIP2選択的阻害効果を持つ化合物（AS1949490）は、培養骨格筋細胞や培養肝細胞においてインスリンシグナル伝達分子の活性化、糖の取込み活性の増大、糖新生活性の抑制を引き起こし、さらに2型糖尿病db/dbマウスの耐糖能を改善させる。

また、その類縁化合物は、株化ラット骨格筋細胞（L6細胞）において、インスリンシグナルの増強およびインスリンによる糖取り込みの促進作用を示す。

しかし、それらの効力はいずれも十分高くなく、糖尿病治療には用いられていない。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、既存の複数のSHIP2阻害剤の構造をベースに、立体配座解析と分子重ね合わせ計算をLigand-based drug design法により行い、SHIP2阻害剤が有すべきファーマコホア（官能基の三次元配置）を推定し、分子重ね合わせ計算の結果を基に新規化合物をデザインした。

さらにそれらを合成し、培養神経細胞を用いて薬効の検討を行った。

その結果、合成した新規なN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体が、*in vitro*でインスリン感受性を増加させる作用を有することを確認するとともに、その中に既存のSHIP2阻害剤よりも強力にインスリン感受性を増加させる化合物を見出し、本発明を完成した。

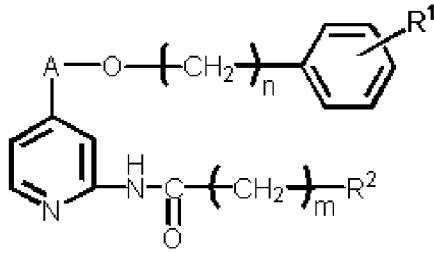
以下、本発明を詳細に説明する。

[0006] 本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₁₂アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₆アルキル基を；アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレンおよびイソプロピレン基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₆アルキレン基を；ハロゲン原子が置換したアルキル基とは、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどのハロゲン低級アルキル基を意味する。

[0007] 本発明は、下記の一般式〔1〕

[化1]



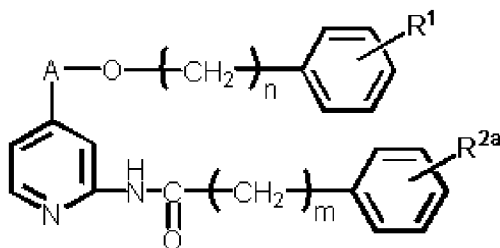
[1]

[0008] 「式中、 R^1 は、水素原子またはハロゲン原子を； R^2 は、ハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基で、置換されていてもよいフェニル基またはシクロヘキシル基を；Aは、アルキレン基または結合を； m および n は、1～3の整数を、それぞれ示す。」

で表される新規なN-(ピリジン-2-イル)アルカンアミド誘導体またはその塩である。

[0009] さらに詳しくは、本発明は、下記の一般式[1a]のN-(ピリジン-2-イル)フェニルアルカンアミド誘導体またはその塩および一般式[1b]のN-(ピリジン-2-イル)シクロヘキシルアルカンアミド誘導体またはその塩である。

[化2]

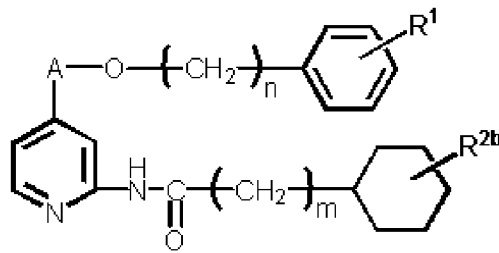


[1a]

[0010] 「式中、 R^1 は、水素原子またはハロゲン原子を； R^{2a} は、ハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を；Aは、アルキレン基または結合を； m および n は、1～3の整数を、それぞれ示す。」

[0011]

[化3]



[1b]

[0012] 「式中、 R^1 は、水素原子またはハロゲン原子を； R^{2b} は、ハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基を；Aは、アルキレン基または結合を；mおよびnは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

[0013] 一般式 [1]、[1a] および [1b] のN-(ピリジン-2-イル) アルカンアミド誘導体の塩としては、例えば、塩酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような無機酸塩；酢酸塩、メタンスルホン酸塩のような有機酸塩などが挙げられる。

好ましい塩としては、薬理的に許容される塩が挙げられる。

[0014] 一般式 [1]、[1a] および [1b] のN-(ピリジン-2-イル) アルカンアミド誘導体またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含する。

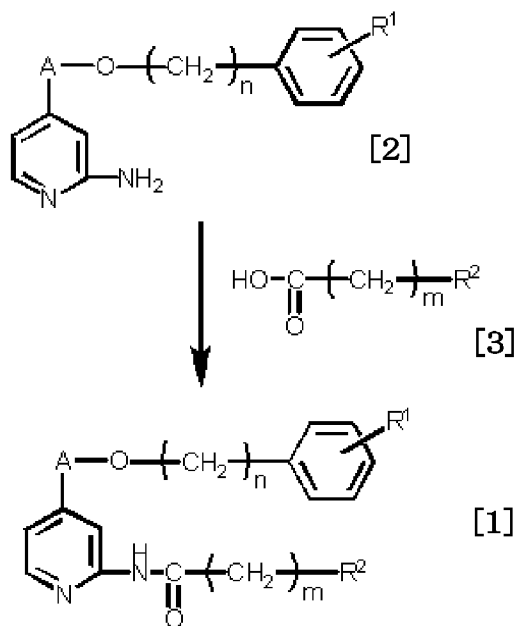
[0015] 本発明において好ましい化合物は、一般式 [1a] のN-(ピリジン-2-イル) フェニルアルカンアミド誘導体またはその塩である。

さらに、一般式 [1a] おいて、nが1、mが1または2であるN-(ピリジン-2-イル) フェニルアルカンアミド誘導体またはその塩が好ましく、さらに好ましい化合物は、Aがメチレン基または結合であるN-(ピリジン-2-イル) フェニルアルカンアミド誘導体またはその塩である。

[0016] 一般式 [1] のN-(ピリジン-2-イル) アルカンアミド誘導体は、例えば、以下の方法により製造することができる。

<製造法>

[0017] [化4]

[0018] 「式中、R¹、R²、A、m、nは、上記と同様の意味を有する」

[0019] 一般式 [2] の化合物に、縮合剤、塩基、触媒などの存在下、一般式 [3] の化合物を反応させることにより、一般式 [1] の化合物を製造することができる。

この反応に用いられる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されないが、例えば、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられる。

この反応で使用される縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などのカルボジイミド類；塩化チオニルなどのハロゲン化剤；クロロギ酸エチルエステルなどのハロゲン化アルキルエステル類；カルボニルジイミダゾールなどの活性化アミド化剤；並びにジフェニルリン酸アジドなどのアジド化剤などが挙げられる。

縮合剤の使用量は、一般式 [2] の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応で使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソ

プロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられ、塩基の使用量は、一般式 [3] の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

この反応で必要に応じて使用される触媒としては、例えば、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (DMAP) などが挙げられ、触媒の使用量は、一般式 [3] の化合物に対して、0.1~1倍モルであればよい。

この反応は、通常、-50~200℃、好ましくは、-30~100℃で、10分~20時間実施すればよい。

一般式 [2] の化合物は、公知の方法の方法で製造することができるが、例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(20), 5851-5856; 2009に記載の方法などを挙げるができる。

また、一般式 [2] の化合物において、アミノ基が保護されている化合物を用いる場合、予め保護基を脱離して用いればよい。

[0020] 一般式 [2]、[3] の化合物において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

また、それらの化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

[0021] このようにして得られた一般式 [1] の化合物は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

[0022] 本発明化合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止

剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤（錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など）、注射剤、坐剤、外用剤（軟膏剤、貼付剤など）、エアゾール剤などの医薬品製剤とすることができる。

[0023] 上記製剤の投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択されるが、通常成人に対して、1日0.1～500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

[0024] 次に、本発明の代表的化合物の薬理作用について述べる。

（試験例1）

<プロテインキナーゼB/AktのSer473残基のリン酸化（その1）>

1. マウス小脳顆粒細胞の初代培養

生後7～8日目のC57BL/6Jマウスより小脳を摘出し、25mM塩化カリウム、2mMグルタミン、100U/mLペニシリン、100μg/mLストレプトマイシンおよび10%牛胎児血清を含む細胞培養用培地（basal modified Eagles medium:HK-BME, インビトロゲン社）中で小脳を細分化し、4℃、1500rpmで3分間遠心分離した。

上清を除去した後、沈澱に0.125%トリプシン液を2mL加え、37℃で15分間インキュベートした。

さらにHK-BMEを4mL加え、4℃、1500rpmで3分間遠心分離し、上清を除去した。

沈澱にデオキリボヌクレアーゼI溶液[0.004% DNase I、0.03% trypsin inhibitor]を2mL加え、37℃で15分間インキュベートした後、HK-BMEを4mL加え、4℃、1500rpmで3分間遠心分離し、上清を除去した。

沈澱にHK-BMEを5mL加え、5mLおよび2mLの滅菌ガラスピペ

ットでピッペティングして細胞塊を懸濁させた後、全細胞数を血球計算盤により測定した。

小脳顆粒細胞はポリ-D-リジン溶液（0.05 mg/mL）のでコーティングした35 mm培養皿に、 1.0×10^6 cells/mLの密度で播種し、37°C、5%炭酸ガスおよび飽和水蒸気下で培養した。

ニューロンと共存しているグリア細胞を除去するため、培養1日目に、10 μ Mシトシンアラビノシドを含むHK-BMEに置換し、16~20時間後、リン酸緩衝生理食塩水で2回洗浄し、HK-BMEを2 mL添加した。

培養開始から7~8日後に小脳顆粒細胞を5 mM塩化カリウム、2 mMグルタミン、100 U/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシンを含む細胞培養用培地（basal modified Eagles medium: LK-BME）で37°C、5%炭酸ガスおよび飽和水蒸気下、2時間インキュベートした後、溶媒（0.1% DMSO）、本発明化合物10 μ Mまたは対照化合物（AS1949490）10 μ Mで、30分間前処置し、さらにインスリン0.5 nMで10分間刺激した。

[0025] 2. ウェスタンブロット法

上記で得られた細胞にLysis buffer [20 mMトリス（pH=7.4）、5 mM EDTA（pH=8.0）、10 mMリン酸二ナトリウム、100 mMフッ化ナトリウム、1%ポリエチレン（9）オクチルフェニルエーテル、10 μ g/mLアプロチニン、10 μ g/mLロイペプチン、1 mMフェニルメチルスルホニルフルオリド、2 mMオルトバナジウム酸ナトリウム]を加え、4°C、14000 rpmで15分間遠心分離し、細胞溶解液とした。

ブラッドフォード法により蛋白量を一定とした細胞溶解液に、ジチオスレイトールを含むレムリ溶液を添加し、5分間煮沸した。

次に、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動を用いて、蛋白質を分子量サイズにより分離し、ポリフッ化ビニリデン膜に転写した。

このポリフッ化ビニリデン膜を5%非脂肪ミルク溶液または2.5%牛血

清アルブミンで、25℃、1.5時間ブロッキングした後、抗Ser473 phospho-Akt抗体および抗Akt1で、4℃、16~20時間インキュベートした。

さらに、ポリフッ化ビニリデン膜を洗浄後、25℃、1時間、ホースラディッシュペルオキシダーゼー抗マウス（または抗ウサギ）IgGコンジュゲート(GE Healthcare)を、25℃、1時間作用させ、ECL western blotting detection reagents(GE Healthcare)を用いた化学発光によりルミノイメージアナライザー (LAS-4000, フジフィルム) にてバンドを検出した。

なお、バンドの定量化をScion image(Frederick)により行った。

[0026] その結果、インスリンによるAktのSer473残基のリン酸化に関しては、上記の条件下では、AS1949490は、インスリン作用の増強が認められなかったが、本発明化合物には、インスリン作用の増強が認められた。

具体的な数値を挙げるとすれば、例えば、化合物17は1.47倍、化合物18は1.05倍、化合物20は1.02倍、化合物22は1.33倍、化合物23は1.27倍、化合物24は1.33倍、それぞれ増加させた。

[0027] (試験例2)

<プロテインキナーゼB/AktのSer473残基のリン酸化(その2)>

1. ラット大脳皮質細胞の初代培養

妊娠Sprague-Dawleyラットより胎生17-18日齢の胎児を取り出して全脳を採取し、リン酸緩衝生理食塩水(PBS(-))で洗浄後、大脳皮質を単離した。

0.01g/L硫酸カナマイシン、1.5g/L炭酸水素ナトリウム、3.5g/Lグルコース、10%牛胎児血清を含む細胞培養用培地(Dulbecco's modified Eagle's medium:DMEM)内で大脳皮質を細分化し、25℃、1500rpmで3分間遠心分離した。

上清を除去した後、沈澱に0.125%トリプシン溶液を2mL加え、3

7°Cで15分間インキュベートした。

さらにDMEMを4 mL加えて、25°C、1500 rpmで3分間遠心分離し上清を除去した。

沈澱にデオキリボヌクレアーゼ I 溶液 [0.004% DNase I、0.03% trypsin inhibitor] を2 mL加え、37°Cで15分間インキュベートした後、DMEMを4 mL加え、25°C、1500 rpmで15分間遠心分離し上清を除去した。

沈澱にDMEMを5 mL加え、滅菌ガラスピペットでピッペティングして細胞塊を懸濁させた後、全細胞数を血球計算盤により測定した。

大脳皮質細胞はあらかじめ0.05 mg/mLポリ-D-リジン溶液でコーティングした35 mm培養皿に、 2.0×10^6 cells/mLの密度で播種し、37°C、10%炭酸ガスおよび飽和水蒸気下で培養した。

培養3日目と5日目に無血清のDMEMに培地交換した。

培養6日目に溶媒 (0.1% DMSO)、本発明化合物10 μMまたは対照化合物 (AS1949490) 10 μmを含むDMEMで15分間処置後、インスリン1 nMで5分間刺激した。

[0028] 2. ウェスタンブロット法

試験例1と同様の方法で行った。

[0029] その結果、ラット大脳皮質細胞におけるインスリンによるAktのSer 473残基のリン酸化は、上記の条件下で、AS1949490は、インスリン作用を1.16倍増強させた。

これに対して本発明化合物は、例えば、化合物6が1.25倍、化合物9が1.45倍、化合物10が1.38倍、化合物11が1.69倍、化合物12が1.72倍、化合物17が1.69倍、化合物22が1.36倍、化合物23が1.31倍、化合物24が1.70倍、それぞれ増加させた。

[0030] (試験例3)

<プロテインキナーゼB/AktのThr308残基のリン酸化>

1. 3T3-L1脂肪細胞の培養

マウス由来3T3-L1前駆脂肪細胞は、10%ドナー牛血清（DBS）を含む細胞培養用培地（Dulbecco's Modified Eagle Medium：（DMEM；100U/mLペニシリンおよび100 μ g/mLストレプトマイシン含有、ライフテクノロジー社）に懸濁し、10cm培養皿に播種した後、37 $^{\circ}$ C、10%炭酸ガス条件下で培養した。

70%コンフルエントまで培養した後、6穴培養皿に播種し、100%コンフルエントまで増殖させ、3日間10%DBSを含むDMEMで培養した。

さらに脂肪細胞への分化誘導のため、10%牛胎児血清（FBS）、0.5mM 3-イソブチルー1-メチルキサンチン、1 μ Mデキサメタゾン、1 μ Mインスリンを含んだDMEMで3日間培養した後、10%-FBS、0.8 μ Mインスリンを含むDMEMに交換して、さらに3日間培養し、脂肪細胞に分化させた。

以後実験に使用するまで、10%-FBSを含むDMEMで3日ごとに細胞培養液を交換した。

分化誘導後の10-12日において、3T3-L1脂肪細胞をリン酸緩衝生理食塩水（PBS（-））で洗浄し、無血清培地に交換して20 μ g/mLの腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor- α :TNF- α ）で処置し、37 $^{\circ}$ C、10%炭酸ガス条件下で16時間インキュベートした。

さらに、本発明化合物10 μ Mまたは対照化合物（10 μ M AS1949490）で15分間前処置した後、インスリン17nMで120分間刺激した。

[0031] 2. ウェスタンブロット法

上記で得られた細胞をLysis buffer [20mM Tris (pH=7.4), 140mM NaCl, 1%Nonidet P-40, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 2.5mM sodium pyrophosphate, 1mM β -glycerophosphate, 2mM Na₃V0₄, 50mM sodium fluoride, 0.62% aprotinin, 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride]で溶解し、セルスクレーパーを用いて細胞を剥離した。

この細胞溶解液を氷上で20分間かけて徐々に溶解した後、4℃、14000rpmで10分間遠心分離して不溶成分を取り除き、上清を細胞溶解液とした。

本細胞溶解液をジチオスレイトールを含むレムリ溶液と混和し、ボルテックスミキサーで攪拌した後、5分間煮沸した。

本サンプルをSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動を用いて、蛋白質を分子量サイズにしたがって分離し、ポリフッ化ビニリデン膜に転写した。

このポリフッ化ビニリデン膜を5%非脂肪ミルク溶液で、25℃、1時間ブロッキングした後、抗Thr308-phospho-Akt抗体(Cell Signaling Technology, MA, USA)および抗Akt1抗体と、4℃、16-20時間反応させた。

さらに、ポリフッ化ビニリデン膜を洗浄後、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識抗マウス（または抗ウサギ）IgG抗体と25℃で1時間反応させ、ECL Western blotting detection reagents (GE Healthcare) を用いた化学発光法によりルミノイメージアナライザー(LAS-4000, Fujifilm)にて検出した。

[0032] その結果、3T3-L1脂肪細胞におけるインスリンによるAktのThr308残基のリン酸化を、上記の条件下で、AS1949490は、インスリン作用を1.2倍増強した。

これに対し、本発明化合物は、例えば、化合物11が1.37倍、化合物14が1.20倍、化合物15が1.22倍、化合物16が1.26倍、化合物18が1.27倍、化合物20が1.29倍、化合物21が1.21倍、化合物28が1.30倍、それぞれ増加させた。

[0033] (試験例4)

<マウスでのグルコース負荷試験>

雄性8週齢のC57BL/6JもしくはBKS.Cg-+Leprdb /+Leprdb /Jcl (db/db) マウスに、0.5%メチルセルロースに懸濁したAS1949490もしくは化合物11(300mg/kg)を1日2回経口投与した。

投与後10日目において、体重および摂食量を測定した。

投与後13日目（C57BL/6J）もしくは10日目（db/db）において、6時間絶食下でグルコース負荷試験を行なった。

グルコース負荷試験は一群7-8匹のマウスにD-グルコース（2g/kg）を腹腔内投与し、0、15、30、60および120分後に尾静脈より血液を採取し、血糖値を測定し、薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC：area under the blood concentration time curve）を求めた。

なお、血糖値の測定はニプロFS血糖センサーライト（ニプロ）を用いた。

その結果を図2に示す。

発明の効果

[0034] 本発明のN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体は、マウス小脳顆粒細胞およびラット大脳皮質細胞においてインスリンシグナル（プロテインキナーゼB/Aktのリン酸化）の増加作用を示す。

この作用は、SHIP2を選択的に阻害する公知化合物であるAS1949490よりも顕著であった。

また、本発明のN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体は、3T3-L1脂肪細胞においてインスリンシグナル（プロテインキナーゼB/Aktのリン酸化）の増加作用を示す。

この作用は、SHIP2を選択的に阻害する公知化合物であるAS1949490よりも顕著であった。

また、本発明のN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体は、正常なマウスで有意な血糖降下作用を示さないが、糖尿病モデルマウスでは、有意な血糖降下作用を示す。

図面の簡単な説明

[0035] [図1]SHIP2と本発明化合物を説明する図である。SHIP2はインスリン標的組織において、PI(3,4,5)P3をPI(3,4)P2に脱リン酸化することにより、インスリンシグナルを負に調節する。FJ化合物

はSHIP2を阻害することによりインスリンシグナルを増強する。

[図2]マウスでのグルコース負荷試験における血糖値とAUCを示す図ある。

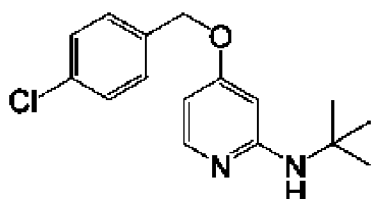
発明を実施するための形態

[0036] 次に参考例、実施例で本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されない。

(参考例1)

tert-Butyl[4-(4-chlorobenzoyloxy)pyridin-2-yl]amine

[化5]



[4a]

[0037] アルゴンガス雰囲気下、4-(4-Chlorobenzoyloxy)pyridine 1-oxide (0.236g, 1.0mmol) の塩化メチレン (10mL) 溶液に0℃にてtert-ブチルアミン (0.53mL, 5.0mmol)、トシルクロライド (0.381g, 2.0mmol) を順次加え10分間攪拌した。

更にtert-ブチルアミン (0.1mL, 1.0mmol)、トシルクロライド (0.095g, 0.5mmol) を追加し10分間攪拌後更に、tert-ブチルアミン (0.1mL, 1.0mmol)、トシルクロライド (0.095g, 0.5mmol) を順次加え10分間攪拌した。

反応終了を確認後、飽和重曹水を水層が塩基性を示すまで攪拌しながら加える。

分離した水層を塩化メチレン (10mL×3) 抽出後、合わせた塩化メチレンを炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去する。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン+トリメチルアミン) を用いて精製し、tert-Butyl[4-(4-chlorobenzoyloxy)pyridin-2-yl]amineの結晶0.273g (収率94%) を得た。

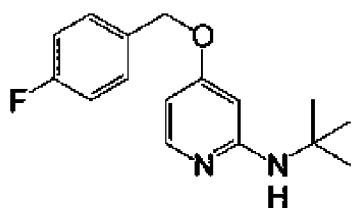
[0038] 融点：88～90℃

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃) δ: 7.91 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.35 (4H, m), 6.21 (1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 2.2 Hz), 5.98 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.01 (2H, s), 4.53 (1H, br), 1.22 (9H, s)

[0039] 同様にして以下の化合物を合成した。

・ tert-Butyl[4-(4-fluorobenzyloxy)pyridin-2-yl]amine

[化6]



[4b]

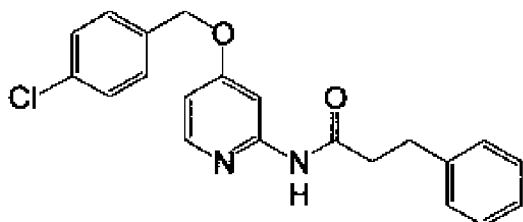
[0040] 融点：83～85℃

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃) δ: 7.90 (1H, dd, J = 9.3 Hz, J = 3.7 Hz), 7.38-7.36 (2H, m), 7.15-7.04 (2H, m), 6.22 (1H, dd, J = 5.9 Hz, J = 2.2 Hz), 5.99 (1H, s), 4.98 (2H, s), 4.56 (1H, br), 1.38 (9H, s)

実施例 1

[0041] ・ N-[4-(4-Chlorobenzyloxy)pyridin-2-yl]-3-phenylpropionamide [化合物 5]

[化7]



[5]

[0042] アルゴンガス雰囲気下、tert-Butyl-[4-(4-chloro-benzyloxy)-pyridin-2-yl]-amineの (0.177g, 0.82mmol) 塩化メチレン(15mL)溶液に、トリフルオロ酢酸2.0mLを加え2日間加熱還流を行った。

反応終了後 10%水酸化ナトリウム水溶液を水層が塩基性を示すまで攪

拌しながら加える。

分離した水層を塩化メチレン（10 mL × 3）抽出後、合わせた塩化メチレンを炭酸カリウムで乾燥する。

溶媒を留去して得られた結晶をアルゴンガス雰囲気下で塩化メチレン（5 mL）溶液に、フェニルプロピオン酸（0.123 g, 0.82 mmol）、EDC塩酸塩（0.173 g, 0.90 mmol）、DMAP（0.01 g, 0.082 mmol）を順次加え、室温にて終夜攪拌した。

反応終了を確認後、水層が塩基性を示すまで攪拌しながら飽和重層水を加える。

分離した水層を塩化メチレン（10 mL × 3）で抽出し、合わせた塩化メチレン層を炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を留去する。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：アセトン = 8 : 1）を用いて精製し、N-[4-(4-Chlorobenzyloxy)pyridin-2-yl]-3-phenylpropionamideの結晶（0.159 g, 53%）を得た。

[0043] 融点：117～123℃

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃) δ: 8.04 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, br), 7.41-7.20 (9H, m), 6.62 (1H, dd, J = 8.1 Hz, J = 2.3 Hz), 5.11 (2H, s), 3.05 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.8 Hz)

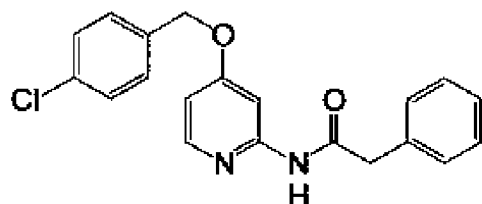
¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃) δ: 172.19, 166.33, 153.46, 148.25, 140.37, 134.14, 134.08, 128.93, 128.82, 128.51, 128.19, 126.27, 108.22, 99.58, 69.09, 39.11, 31.11

実施例 2

[0044] 実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

・ N-[4-(4-Chlorobenzyloxy)pyridin-2-yl]-2-phenylacetamide [化合物 6]
]

[化8]



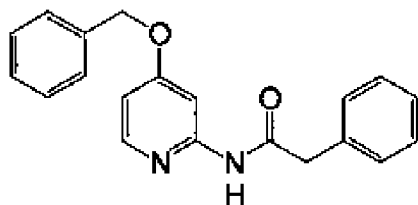
[6]

[0045] 融点：124～129℃

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 169.69, 166.29, 152.89, 148.49, 134.17, 134.11, 133.77, 129.43, 129.21, 128.94, 128.86, 127.72, 108.44, 99.19, 69.11, 44.97

[0046] · N-(4-Benzyloxy pyridin-2-yl)-2-phenylacetamide [化合物7]

[化9]



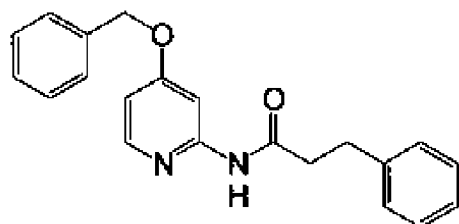
[7]

[0047] 融点：100～123℃

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 169.90, 166.49, 153.33, 148.11, 135.45, 134.01, 129.17, 128.84, 128.52, 128.19, 127.52, 127.29, 108.35, 99.61, 69.81, 44.45

[0048] · N-(4-Benzyloxy pyridin-2-yl)-3-phenylpropionamide [化合物8]

[化10]



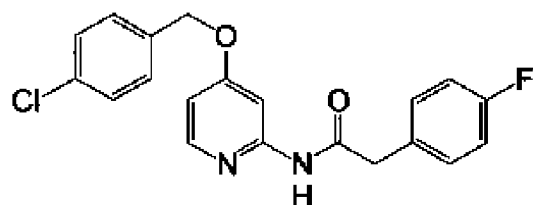
[8]

[0049] 融点：95～97℃

^{13}C -NMR (100 MHz CDCl_3) δ : 171.18, 166.63, 153.37, 148.09, 140.40, 135.57, 128.64, 128.52, 128.31, 128.22, 127.66, 126.26, 108.25, 99.63, 69.94, 39.15, 31.14

[0050] · N-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)-pyridin-2-yl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide
[化合物 9]

[化11]



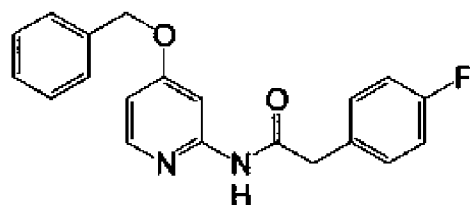
[9]

[0051] 融点: 153 ~ 156 °C

^{13}C -NMR (100 MHz CDCl_3) δ : 169.51, 166.35, 162.23 (d, $J = 246.5$ Hz), 152.94, 148.45, 134.19, 134.05, 130.99 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.59 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.93, 128.86, 115.99 (d, $J = 21.5$ Hz), 108.52, 99.34, 69.13, 43.86

[0052] · N-(4-Benzoyloxy)pyridin-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)acetamide [化合物 10]

[化12]



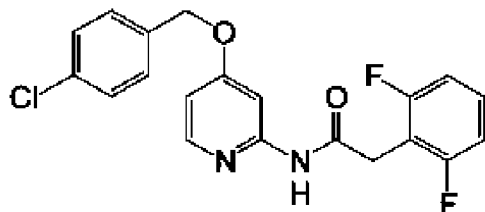
[10]

[0053] 融点: 103 ~ 110 °C

^{13}C -NMR (100 MHz CDCl_3) δ : 169.51, 166.63, 162.20 (d, $J = 244.0$ Hz), 152.94, 148.34, 135.54, 130.98 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.65 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.66, 128.34, 127.64, 115.96 (d, $J = 21.5$ Hz), 108.55, 99.47, 69.97, 43.83

[0054] · N-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)-pyridin-2-yl]-2-(2,6-difluorophenyl)acetamide [化合物 1 1]

[化13]



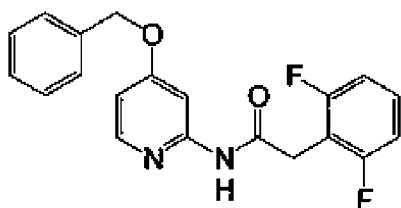
[11]

[0055] 融点 : 122 ~ 125 °C

^{13}C -NMR (100 MHz CDCl_3) δ : 167.70, 166.40, 161.48 (dd, $J = 256.4$, $J = 7.86$ Hz), 153.31, 148.18, 134.13, 134.01, 129.33 (t, $J = 9.9$ Hz), 128.90, 128.81, 111.32 (dd, $J = 24.8$, $J = 5.8$ Hz), 110.58 (t, $J = 13.7$ Hz), 108.70, 99.53, 69.09, 30.98

[0056] · N-(4-Benzoyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,6-difluorophenyl)acetamide [化合物 1 2]

[化14]



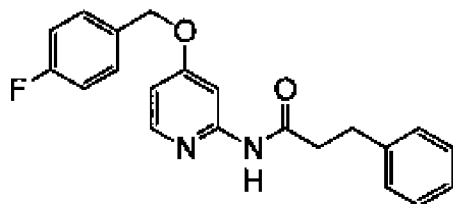
[12]

[0057] 融点 : 118 ~ 121 °C

^1H -NMR (400 MHz CDCl_3) δ : 8.05 (1H, br), 7.96 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.42-7.25 (6H, m), 6.96 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (2H, dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 5.10 (1H, s), 3.82 (1H, s)

[0058] · N-[4-(4-Fluorobenzoyloxy)pyridin-2-yl]-3-phenylpropionamide [化合物 1 3]

[化15]



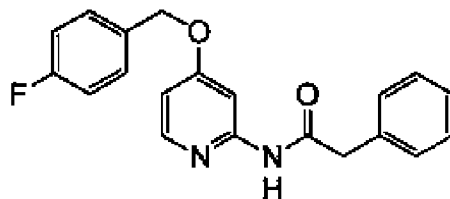
[13]

[0059] 融点：112～119℃

^{13}C -NMR (100 MHz CDCl_3) δ : 171.36, 166.33, 162.50 (d, $J = 246.5$ Hz), 153.68, 147.95, 140.35, 131.26 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.46 (d, $J = 8.3$ Hz), 128.36, 128.08, 126.12, 115.46 (d, $J = 22.3$ Hz), 108.09, 99.69, 69.09, 38.82, 31.03

[0060] · N-[4-(4-Fluorobenzoyloxy)pyridin-2-yl]-2-phenylacetamide [化合物 14]

[化16]



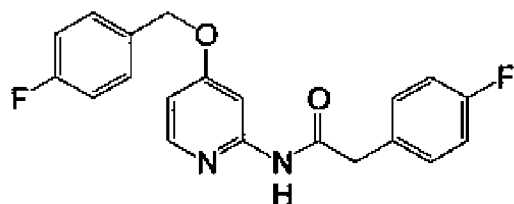
[14]

[0061] 融点：107～108℃

^{13}C -NMR (100 MHz CDCl_3) δ : 169.97, 166.28, 162.46 (d, $J = 247.3$ Hz), 153.40, 148.10, 134.03, 131.21 (d, $J = 2.5$ Hz), 129.41 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.11, 128.76, 127.23, 115.42 (d, $J = 21.5$ Hz), 108.30, 99.53, 69.06, 44.32

[0062] · N-[4-(4-Fluorobenzoyloxy)pyridin-2-yl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide [化合物 15]

[化17]



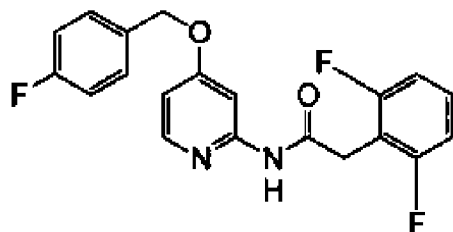
[15]

[0063] 融点 : 50 ~ 54 °C

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 169.74, 166.41, 162.57 (d, $J = 247.3$ Hz), 162.036 (d, $J = 246.3$ Hz), 153.27, 148.19, 131.23 (d, $J = 3.3$ Hz), 130.79 (d, $J = 7.4$ Hz), 129.74, 129.49 (d, $J = 8.3$ Hz), 115.73 (d, $J = 19.0$ Hz), 115.53 (d, $J = 21.5$ Hz), 108.49, 99.59, 69.19, 43.49

[0064] · 2-(2,6-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluorobenzoyloxy)pyridin-2-yl]acetamide [化合物16]

[化18]



[16]

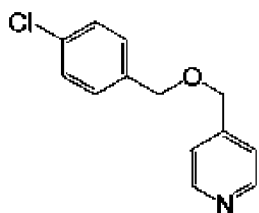
[0065] 融点 : 50 ~ 59 °C

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 167.89, 166.39, 162.45 (d, $J = 247.3$ Hz), 161.39 (dd, $J = 248.1$, $J = 7.4$ Hz), 153.58, 147.95, 131.21 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.39 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.04 (t, $J = 10.3$ Hz), 115.39 (d, $J = 21.5$ Hz), 111.06 (dd, $J = 24.8$, $J = 5.8$ Hz), 110.51 (t, $J = 20.3$ Hz), 108.51, 99.66, 69.06, 30.58

[0066] (参考例2)

· 4-(4-Chlorobenzoyloxymethyl)pyridine

[化19]



[4c]

[0067] アルゴンガス雰囲気下、イソニコチン酸エチル (0.274 mL, 2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 0°C にて、水素化アルミニウムリチウム (0.113 g, 3 mmol) を加え 7 時間加熱還流を行った。

冷後、反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を反応液が全て白くなるまで攪拌しながら加えた。

更に、加熱しながら酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出後、合わせた酢酸エチルを炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去する。

得られた固体のジメチルホルムアミド 5 mL 溶液に 0°C にてアルゴンガス雰囲気下、水素化ナトリウム (0.088 g, 2.2 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。

再度 0°C にて p-クロロベンジルクロライド (0.256 mL, 2 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。

反応液に水 10 mL を加え、水層を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し、合わせた酢酸エチルを炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を留去する。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; ヘキサン: アセトン = 10:1) で精製し淡黄色油状物質 (0.228 g, 49%) を得た。

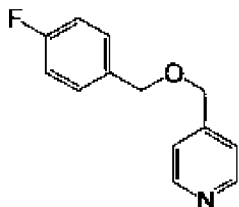
[0068] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.64 (2H, dd $J = 4.4$, $J = 1.7$ Hz), 7.36 - 7.26 (6H, m), 4.56 (2H, s), 4.56 (2H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 149.90, 147.13, 136.09, 133.67, 129.00, 128.67, 121.76, 71.93, 70.41

[0069] 同様に以下の化合物を合成した。

・ 4-(4-Fluorobenzoyloxymethyl)pyridine

[化20]



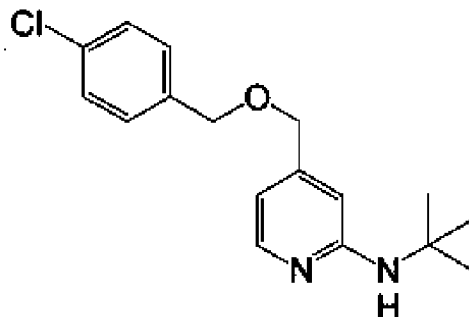
[4d]

[0070] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.58 (2H, dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 7.36-7.26 (4H, m), 7.08-7.04 (2H, m), 4.56 (2H, s), 4.56 (2H, s)

[0071] (参考例3)

・ tert-Butyl-[4-(4-chlorobenzoyloxymethyl)pyridin-2-yl]amine

[化21]



[4e]

[0072] アルゴンガス雰囲気下、4-(4-Chloro-benzoyloxymethyl)-pyridine (0.228 g, 0.98 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、0℃にてメタクロロ過安息香酸 (0.561 g, 2 mmol) を加えた後、常温に戻し終夜攪拌を行った。

反応終了を確認後、10%水酸化ナトリウム水溶液を水層が塩基性を示すまで攪拌しながら加えた。

分離した水層を塩化メチレン (10 mL × 3) で抽出後、合わせた塩化メチレンを炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去する。

得られた固体の塩化メチレン (10 mL) 溶液に0℃にてアルゴンガス雰

雰囲気下、tert-ブチルアミン (0.62 mL, 5.9 mmol)、トシルクロライド (0.450 g, 2.36 mmol) を順次加え10分間攪拌した。

更に、tert-ブチルアミン (0.12 mL, 1.18 mmol)、トシルクロライド (0.112 g, 0.59 mmol) を追加し10分間攪拌後再びtert-ブチルアミン (0.12 mL, 1.18 mmol)、トシルクロライド (0.112 g, 0.59 mmol) を順次加え10分間攪拌した。

反応終了を確認後、飽和重曹水を水層が塩基性を示すまで攪拌しながら加える。

分離した水層を塩化メチレン (10 mL × 3) で抽出後、合わせた塩化メチレンを炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去する。

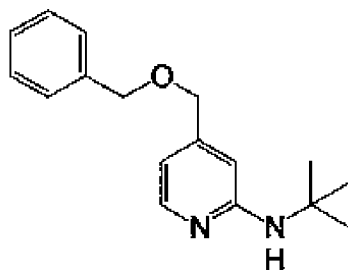
得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン + トリエチルアミン) を用いて精製し結晶 (0.316 g, 97%) を得た。

[0073] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.34–7.28 (4H, m), 6.49 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.44 (1H, s), 4.53 (2H, s), 4.53 (2H, s), 4.51 (1H, br), 1.42 (9H, s)

[0074] 同様に以下の化合物を合成した。

・ tert-Butyl(4-benzyloxymethylpyridin-2-yl)amine

[化22]

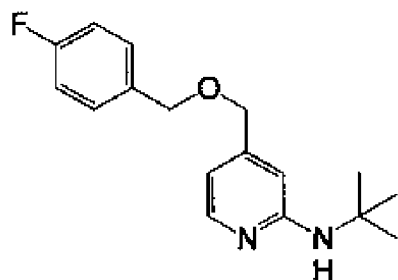


[4f]

[0075] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.37–7.28 (5H, m), 6.50 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.46 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.53 (1H, br), 1.42 (9H, s)

[0076] · tert-Butyl[4-(4-fluorobenzyloxymethyl)pyridin-2-yl]amine

[化23]



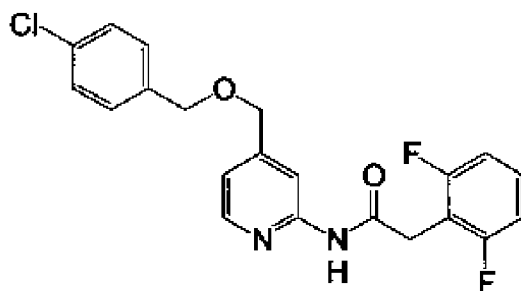
[4g]

[0077] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.02 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.34–7.26 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.44 (1H, s), 4.52 (2H, s), 4.48 (1H, br), 4.43 (2H, s), 1.42 (9H, s)

実施例 3

[0078] · N-[4-(4-Chlorobenzyloxymethyl)pyridin-2-yl]-2-(2,6-difluorophenyl)acetamide [化合物 17]

[化24]



[17]

[0079] アルゴンガス雰囲気下、tert-Butyl[4-(4-chlorobenzyloxymethyl)pyridin-2-yl]amine (0.286 g, 0.94 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.4 mL) を加え2日間加熱還流を行った。

反応終了後10%水酸化ナトリウム水溶液を水層が塩基性を示すまで攪拌しながら加える。

分離した水層を塩化メチレン (10 mL × 3) で抽出する。

合わせた塩化メチレンを炭酸カリウムで乾燥する。

溶媒を留去して得られた結晶をアルゴンガス雰囲気下で、塩化メチレン（5 mL）溶液にし、2, 6-ジフルオロフェニル酢酸（0.143 g, 0.83 mmol）、EDC塩酸塩（0.176 g, 0.92 mmol）、DMAP（0.01 g, 0.083 mmol）を順次加え、室温にて終夜攪拌した。

反応終了を確認後、水層が塩基性を示すまで攪拌しながら飽和重層水を加える。

分離した水層を塩化メチレン（10 mL×3）で抽出する。

合わせた塩化メチレンを炭酸カリウムで乾燥する。

溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：アセトン＝8：1）を用いて精製し結晶（0.213 g, 63%）を得た。

[0080] 融点：67～70℃

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.23 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.03 (1H, br), 7.34–7.26 (6H, m), 7.09 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.53 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.83 (2H, s)

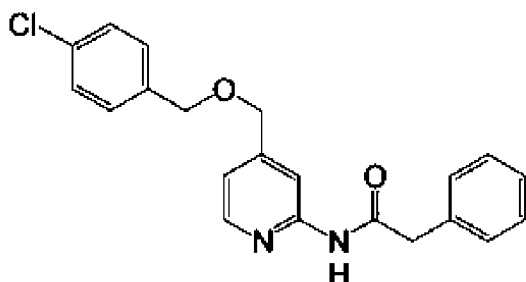
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 167.48, 161.43 (dd, $J = 255.6$, $J = 7.4$ Hz), 151.60, 150.17, 147.54, 136.05, 133.48, 129.26 (t, $J = 9.9$ Hz), 128.98, 128.53, 118.14, 112.47, 111.24 (dd, $J = 24.8$, $J = 5.8$ Hz), 110.41 (t, $J = 20$ Hz), 71.86, 70.56, 30.85

実施例 4

[0081] 実施例3と同様にして以下の化合物を合成した。

・N-[4-(4-Chlorobenzyloxymethyl)pyridin-2-yl]-2-phenylacetamide [化合物18]

[化25]

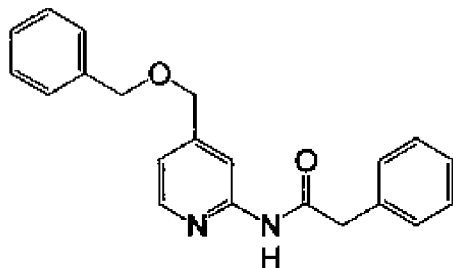


[18]

[0082] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.34 (1H, br), 8.21 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.38–7.26 (9H, m), 7.06 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.53 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.74 (2H, s)

[0083] \cdot N-(4-Benzoyloxymethylpyridin-2-yl)-2-phenylacetamide [化合物 19]

[化26]



[19]

[0084] 融点 : 54 ~ 57 °C

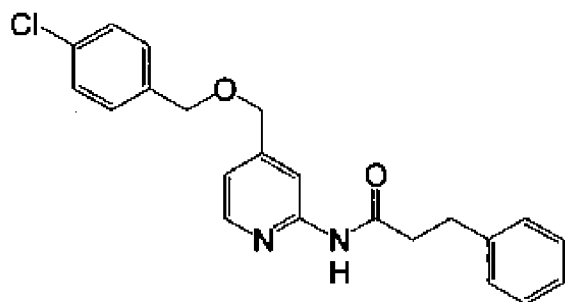
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.17 (1H, s), (7.82 (1H, br), 7.39–7.26 (10H, m), 7.04 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.59 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.76 (2H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 169.55, 151.34, 150.33, 147.69, 137.58, 133.92, 129.37, 129.11, 128.44, 127.80, 127.75, 127.59, 118.20, 112.05, 72.72, 70.50, 44.82

[0085] \cdot N-[4-(4-Chlorobenzoyloxymethyl)-pyridin-2-yl]-3-phenylpropionamide

[化合物 20]

[化27]



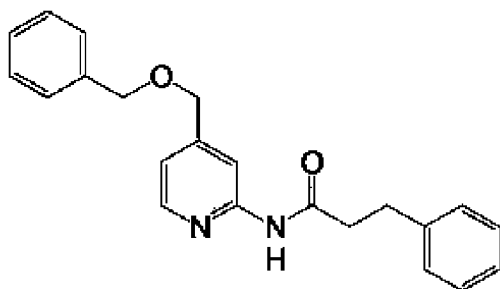
[20]

[0086] 融点 : 56 ~ 63 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.21 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.18 (1H, br), 7.37-7.19 (9H, m), 7.07 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.56 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.05 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.68$ Hz)

[0087] · N-(4-Benzylloxymethylpyridin-2-yl)-3-phenylpropionamide [化合物 2
1]

[化28]



[21]

[0088] 融点 : 57 ~ 60 °C

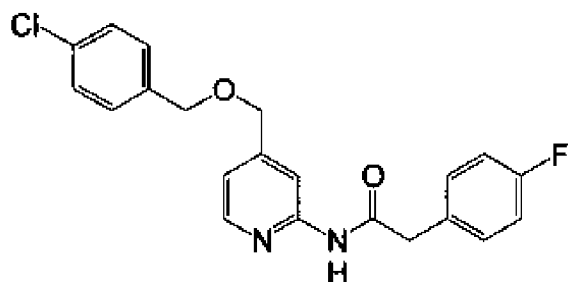
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.50 (1H, br), 8.20 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.38-7.09 (11H, m), 4.60 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.04 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.8$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 170.62, 151.28, 150.34, 147.85, 140.36, 137.63, 128.63, 128.51, 128.31, 127.87, 127.83, 126.39, 118.14, 111.96, 72.81, 70.59, 39.41, 31.19

[0089] · N-[4-(4-Chloro-benzylloxymethyl)pyridin-2-yl]-2-(4-fluorophenyl)acet

amide [化合物 2 2]

[化29]



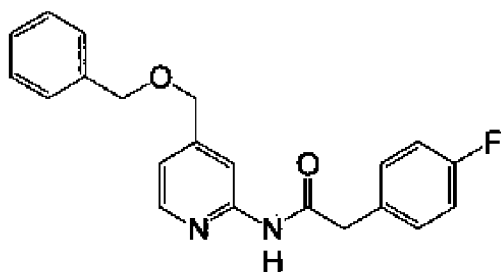
[22]

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.20 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.18 (1H, s), 7.81 (1H, br), 7.35–7.26 (7H, m), 7.08 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.73 (2H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 169.40, 162.15 (d, $J = 246.5$ Hz), 151.42, 150.15, 147.68, 136.05, 133.56, 130.92 (d, $J = 8.3$ Hz), 129.70 (d, $J = 4.1$ Hz), 115.88 (d, $J = 21.5$ Hz), 112.16, 71.93, 70.57, 43.70

[0091] · N-(4-Benzyloxymethylpyridin-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)acetamide [化合物 2 3]

[化30]



[23]

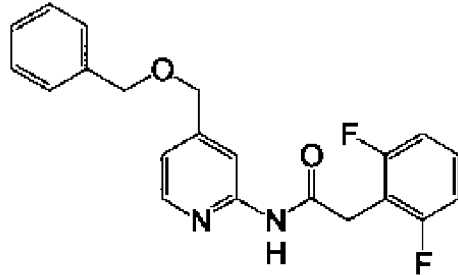
[0092] 融点：88～92℃

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.19 (1H, d, $J = 5.37$), 8.18 (1H, s), 7.86 (1H, br), 7.37–7.26 (7H, m), 7.08 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.59 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.27 (2H, s)

[0093] · N-(4-Benzyloxymethylpyridin-2-yl)-2-(2,6-difluorophenyl)acetamide

[化合物 2 4]

[化31]



[24]

[0094] 融点：8 4 ~ 8 6 °C

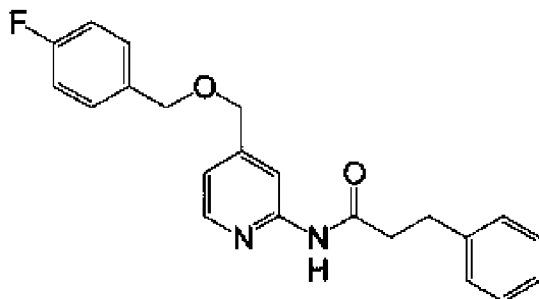
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.22 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.17 (1H, s), 7.96 (1H, br), 7.36 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.33-7.28 (6H, m), 7.12 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.96 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.58 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.83 (2H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 167.53, 161.41 (dd, $J = 256.4$, $J = 8.3$ Hz), 151.66, 150.51, 147.39, 137.48, 129.15 (t, $J = 10.3$ Hz), 128.35, 127.72, 127.67, 118.14, 112.58, 111.16 (dd, $J = 24.8$, $J = 5.8$ Hz), 110.476 (t, $J = 19.4$ Hz), 72.64, 70.38, 30.73

[0095] · N-[4-(4-Fluorobenzoyloxymethyl)pyridin-2-yl]-3-phenylpropanamide

[化合物 2 5]

[化32]



[25]

[0096] 融点：5 6 ~ 5 9 °C

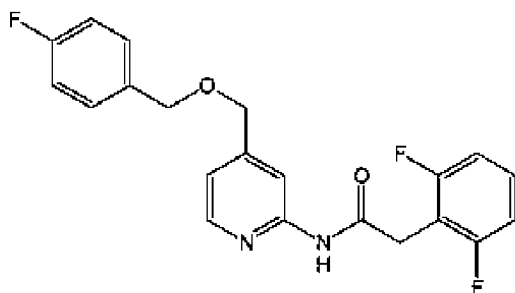
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.21 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.19 (1H, s), 7.97 (1H, br), 7.37-7.26 (8H, m), 7.06 (2H, t, $J = 8.8$), 4.56 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.06 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.8$ Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz CDCl_3) δ : 171.04, 162.34 (d, $J = 245.6$ Hz), 151.80, 150.21, 147.42, 140.38, 133.31 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.50 (d, $J = 8.3$ Hz), 128.44, 128.16, 126.20, 117.86, 115.26 (d, $J = 21.5$ Hz), 112.44, 71.97, 70.46, 38.96, 31.08

実施例 5

[0097] 2-(2,6-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluorobenzyloxymethyl)pyridin-2-yl]acetamide [化合物 26]

[化33]



[26]

[0098] アルゴンガス雰囲気下、tert-Butyl[4-(4-fluorobenzyloxymethyl)pyridin-2-yl]amine (0.288 g, 1 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.4 mL) を加え2日間加熱還流する。

反応終了後 10%水酸化ナトリウム水溶液を水層が塩基性を示すまで攪拌しながら加える。

分離した水層を塩化メチレン (10 mL × 3) で抽出後、合わせた塩化メチレンを炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去する。

得られた結晶をアルゴンガス雰囲気下で塩化メチレン (5 mL) 溶液とし、2,6-ジフルオロフェニル酢酸 (0.115 g, 0.67 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.141 g, 0.74 mmol)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.008 g, 0.067 mmol) を順次加え、室温で終夜攪拌する。

反応終了後、溶媒を留去する。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液; ヘキサン: アセ

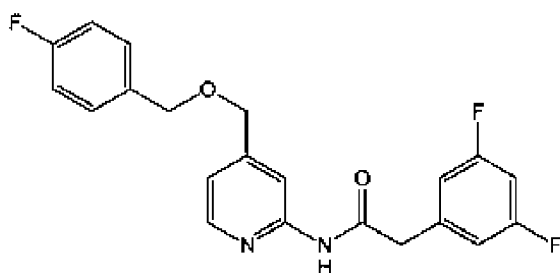
トン＝8：1）を用いて精製し、結晶（0.053g, 20%）を得た。

[0099] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.22 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, br), 7.34–7.31 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.06–6.93 (4H, m), 4.56 (4H, s), 3.83 (2H, s)

実施例 6

[0100] \cdot 2-(3,5-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluorobenzyloxymethyl)pyridin-2-yl]acetamide [化合物 27]

[化34]



[27]

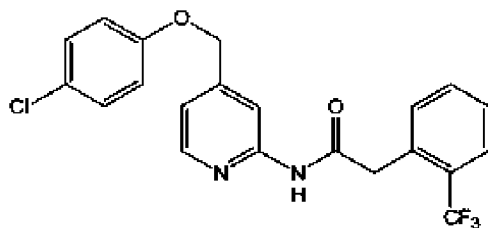
[0101] 白色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.22 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.84 (1H, br), 7.36–7.32 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 5.1$, $J = 1.3$ Hz), 7.08–6.87 (6H, d, m), 4.54 (4H, s), 3.89 (2H, s)

実施例 7

[0102] \cdot N-[4-(4-Chlorophenoxy)methyl]pyridin-2-yl]-2-(2-trifluoromethylphenyl)acetamide [化合物 28]

[化35]



[28]

[0103] アルゴンガス雰囲気下、tert-Butyl-[4-(4-chlorobenzyloxy)pyridin-2-yl]amineの（0.169g, 0.58mmol）塩化メチレン（10mL）溶液に

, トリフルオロ酢酸 (1.2 mL) を加え 2 日間加熱還流を行う。

反応終了後、10%水酸化ナトリウム水溶液を水層が塩基性を示すまで攪拌しながら加える。

分離した水層を塩化メチレン (10 mL × 3) で抽出後、合わせた塩化メチレンを炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去する。

得られた結晶をアルゴンガス雰囲気下で塩化メチレン (5 mL) 溶液とし、2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (0.092 g, 0.45 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.173 g, 0.90 mmol)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.005 g, 0.045 mmol) を順次加え、室温で終夜攪拌する。

反応終了後、溶媒を留去する。

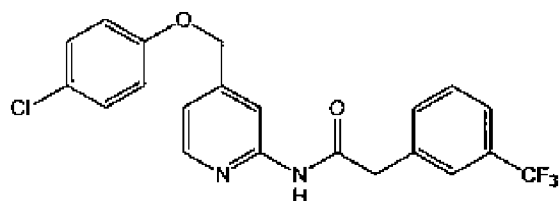
得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液; ヘキサン: アセトン = 8:1) を用いて精製し、結晶 (0.116 g, 61%) を得た。

[0104] ¹H-NMR (400 MHz CDCl₃) δ: 8.00 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.80 (1H, br), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35-7.21 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J = 5.9, 2.2 Hz), 5.05 (2H, s), 3.91 (2H, s)

実施例 8

[0105] · N-[4-(4-Chlorophenoxymethyl)pyridin-2-yl]-2-(3-trifluoromethylphenyl)acetamide [化合物 29]

[化36]



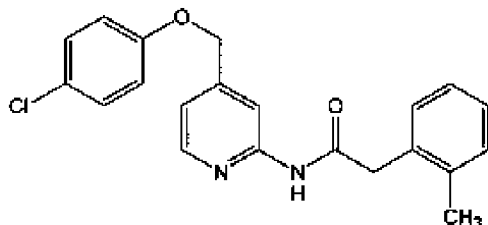
[29]

[0106] ¹H-NMR (400 MHz CDCl₃) δ: 8.00 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.94 (1H, br), 7.

90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.56–7.47 (4H, m), 7.34–7.25 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J = 5.9, 2.2 Hz), 5.05 (2H, s), 3.77 (2H, s)

[0107] · N-[4-(4-Chlorophenoxymethyl)pyridin-2-yl]-2-o-tolylacetamide [化合物 30]

[化37]

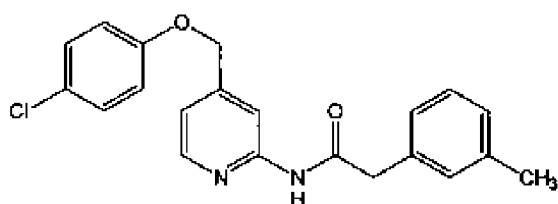


[30]

[0108] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 7.97 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.34–7.22 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J = 5.9, 2.7 Hz), 5.07 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.32 (3H, s)

[0109] · N-[4-(4-Chlorophenoxymethyl)pyridin-2-yl]-2-m-tolylacetamide [化合物 31]

[化38]

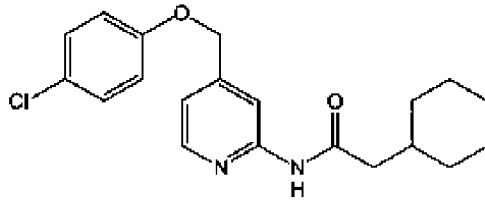


[31]

[0110] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.18 (1H, br), 7.97 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34–7.32 (4H, m), 7.16–7.09 (4H, m), 6.59 (1H, dd, J = 5.9, 2.4 Hz), 5.06 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.33 (3H, s)

[0111] · N-[4-(4-Chlorophenoxymethyl)pyridin-2-yl]-2-cyclohexylacetamide [化合物 32]

[化39]



[32]

[0112] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ : 8.05 (1H, br), 8.02 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.35–7.34 (4H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz), 5.08 (2H, s), 2.23 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.89–0.94 (11H, m)

産業上の利用可能性

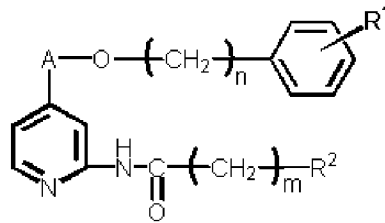
[0113] 本発明化合物は、マウス小脳顆粒細胞、マウス由来脂肪細胞、ラット大脳皮質細胞などにおいて、インスリンシグナルの増強作用を示し、さらに糖尿病モデルマウスにおいて血糖低下作用を示したことから、医療分野において、本発明化合物は、新規の2型糖尿病の治療薬として有用である。

また、脳神経系のSHIP2を阻害することで神経栄養因子の効果を増強できると考えられ、本発明化合物は、アルツハイマー型認知症など中枢変性疾患の改善薬としての用途が期待される。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式 [1]

[化1]



[1]

「式中、R¹は、水素原子またはハロゲン原子を；R²は、ハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基で、置換されていてもよいフェニル基またはシクロヘキシル基を；Aは、アルキレン基または結合を；mおよびnは、1～3の整数を、それぞれ示す。」

で表されるN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体またはその塩。

[請求項2] R²が、ハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基で、置換されていてもよいフェニル基である請求項1に記載のN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体またはその塩。

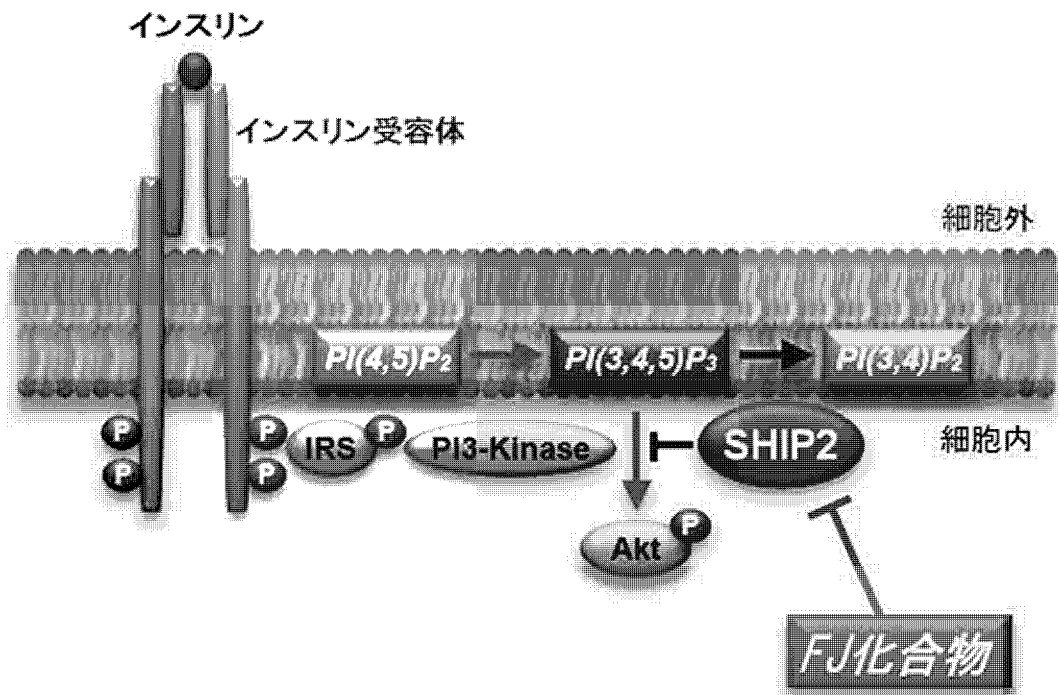
[請求項3] R²が、ハロゲン原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基で、置換されていてもよいシクロヘキシル基である請求項1に記載のN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体またはその塩。

[請求項4] nが1、mが1または2である請求項1～3のいずれかに記載のN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体またはその塩。

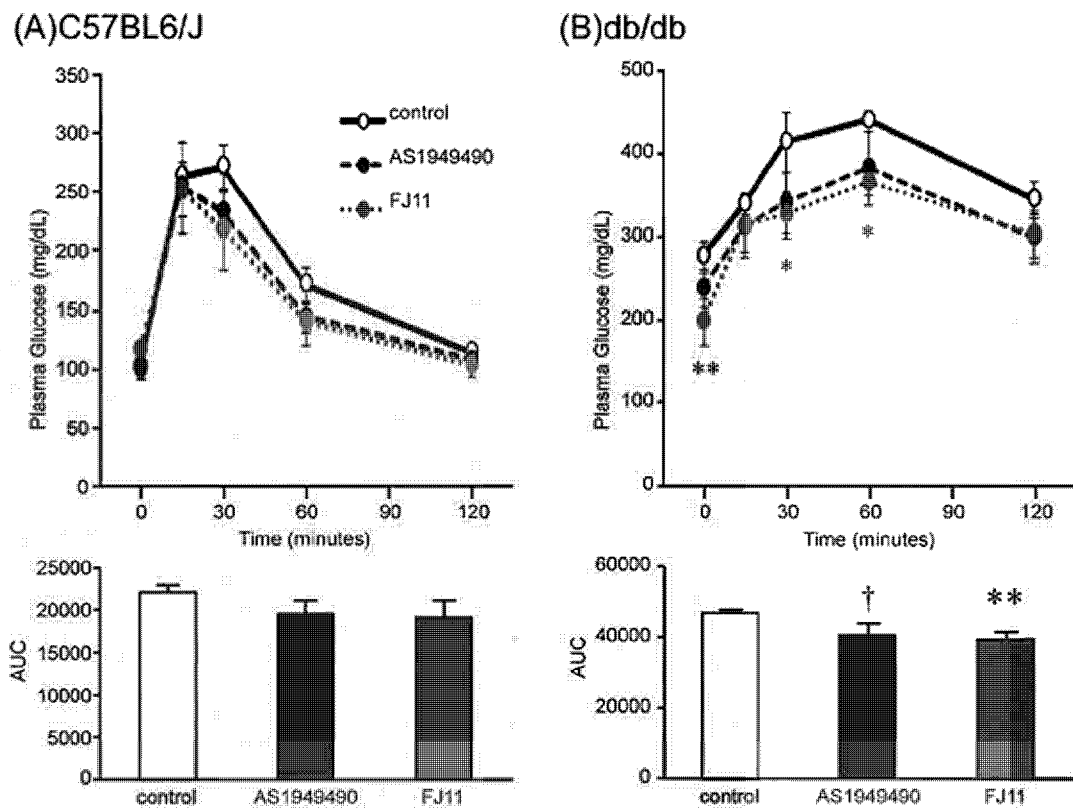
[請求項5] Aがメチレン基または結合である請求項1～4のいずれかに記載のN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体またはその塩。

[請求項6] 請求項1～5のいずれかに記載のN-（ピリジン-2-イル）アルカンアミド誘導体またはその塩を有効成分とするSHIP2阻害剤。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/75(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D213/75, A61K31/44, A61P3/10, A61P25/28, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII), CAPlus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	Katsunori ICHIHARA et al., "Shinki Kokkaku o Yusuru 5'-Lipid Phosphatase SHIP2 Sogaiyaku no Kaihatsu to Insulin Teikosei Kaizen Koka no Kento", The Journal of the Japan Diabetic Society, 25 April 2012 (25.04.2012), vol.55, Supplement 1, S-276, III-6-4	1-6
A	Toshiyasu SASAOKA et al., "2-gata Tonyobyo Insulin Teikosei ni Kakawaru Inshi Tyrosine phosphatase and lipid phosphatase", Japanese Journal of Clinical Medicine, 28 May 2008 (28.05.2008), vol.66, special extra issue 3(whole no.935), pages 495 to 501	1-6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 July, 2012 (12.07.12)Date of mailing of the international search report
24 July, 2012 (24.07.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064638

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Toshiyasu SASAOKA et al., "Lipid Phosphatase ni yoru Insulin Signal no Seigyo", Endocrinology & Diabetology, 28 February 2007 (28.02.2007), vol.24, no.2, pages 109 to 117	1-6
A	Hiroyuki HORI et al., "L6 Kokkakukin Saibo ni Oite SHIP2 ga Insulin no Glycogen Gosei ni Oyobosu Eikyo no Kento", The Journal of the Japan Diabetic Society, 20 April 2000 (20.04.2000), vol.43, Supplement 1, S-187, II-6-28	1-6
A	JP 2003-515532 A (Euroscreen S.A.), 07 May 2003 (07.05.2003), a whole article & US 2002/0106713 A1 & US 2004/0203087 A1 & US 2004/0209342 A1 & US 2005/0183146 A1 & EP 1097713 A1 & EP 1244433 A & WO 2001/032186 A2 & DE 60026347 D & DE 60026347 T & CA 2388180 A & AT 318511 T & DK 1244433 T & ES 2259293 T	1-6
A	JP 2002-322054 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 November 2002 (08.11.2002), a whole article (Family: none)	1-6
A	JP 2004-83556 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 March 2004 (18.03.2004), a whole article & JP 2010-111698 A & US 2005/0148650 A1 & US 2006/0241168 A1 & EP 1481679 A1 & WO 2003/074046 A1 & DE 60333902 D & CA 2477903 A & NO 20043786 A & PL 371366 A & CN 1638763 A & AT 478666 T & HK 1070273 A & ES 2349510 T & AU 2003211261 A	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D213/75(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D213/75, A61K31/44, A61P3/10, A61P25/28, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年
 日本国登録実用新案公報 1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAPlus/REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, A	市原克則 他, 新規骨格を有する5' - リピッドホスファターゼ S H I P 2 阻害薬の開発とインスリン抵抗性改善効果の検討, 糖尿病, 2012.04.25, Vol. 55, Supplement 1, S-276, III-6-4	1-6
A	笹岡利安 他, 2型糖尿病 インスリン抵抗性にかかわる因子 チロシンホスファターゼとリピッドホスファターゼ, 日本臨床, 2008.05.28, 第66巻, 増刊号3 (通巻第935号), 第495-501頁	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 12.07.2012	国際調査報告の発送日 24.07.2012
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	9450
---	--	-----	------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	笹岡利安 他, リピッドホスファターゼによるインスリンシグナルの制御, 内分泌・糖尿病科, 2007.02.28, 第24巻, 第2号, 第109-117頁	1-6
A	堀宏之 他, L6骨格筋細胞においてSHIP2がインスリンのグリコーゲン合成に及ぼす影響の検討, 糖尿病, 2000.04.20, Vol.43, Supplement 1, S-187, II-6-28	1-6
A	JP 2003-515532 A (ユーロスクリーン・ソシエテ・アノニム) 2003.05.07, 全体 & US 2002/0106713 A1 & US 2004/0203087 A1 & US 2004/0209342 A1 & US 2005/0183146 A1 & EP 1097713 A1 & EP 1244433 A & WO 2001/032186 A2 & DE 60026347 D & DE 60026347 T & CA 2388180 A & AT 318511 T & DK 1244433 T & ES 2259293 T	1-6
A	JP 2002-322054 A (第一製薬株式会社) 2002.11.08, 全体 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 2004-83556 A (武田薬品工業株式会社) 2004.03.18, 全体 & JP 2010-111698 A & US 2005/0148650 A1 & US 2006/0241168 A1 & EP 1481679 A1 & WO 2003/074046 A1 & DE 60333902 D & CA 2477903 A & NO 20043786 A & PL 371366 A & CN 1638763 A & AT 478666 T & HK 1070273 A & ES 2349510 T & AU 2003211261 A	1-6