

(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2004-529161

(P2004-529161A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

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

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 471/04

C 0 7 D 471/04 1 0 2

4 C 0 6 5

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/437

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/541

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 1/14

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-586869 (P2002-586869)  
 (86) (22) 出願日 平成14年5月3日 (2002.5.3)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年10月31日 (2003.10.31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/013856  
 (87) 国際公開番号 W02002/089729  
 (87) 国際公開日 平成14年11月14日 (2002.11.14)  
 (31) 優先権主張番号 60/288, 665  
 (32) 優先日 平成13年5月4日 (2001.5.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500127966  
 トゥラリック インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
 80, サウス サン フランシスコ, ベテ  
 ランス プールバード 1120  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100096183  
 弁理士 石井 貞次  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100122389  
 弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合複素環式化合物

## (57) 【要約】

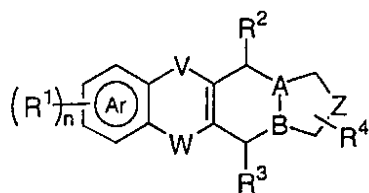
Gタンパク質共役型受容体により仲介される症状または障害の治療および/または予防において有用な化合物、組成物および方法を提供する。特に、本発明の化合物は、摂食障害、肥満症、不安障害および気分障害の治療および/または予防において有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の式 (I) :

## 【化 1】



I

10

で表される化合物またはその製薬上許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

[式中、

AおよびBは、互いに無関係に、CR'およびNからなる群(ここで、R'は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>および-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>からなる群より選択される)より選択され；

Vは、結合、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され；

Wは、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され； 20

Zは、-N(R)-、-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-、および-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-からなる群(ここで、Rは、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>および-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>からなる群より選択される)より選択され；

R<sup>1</sup>はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、ペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-OR''', -SR''', アリール、アリールアルキル、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-CN、および-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>からなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され； 30

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに無関係に、水素、-OR''', =O、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>4</sup>は、水素、-OR''', -C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここでR'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって1~3個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され； 40

R<sup>9</sup>は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

下付きのmは、1~2の整数であり；

下付きのnは、0~8の整数であり；

## 【化 2】



は、単環または縮合環のアリールまたはヘテロアリール環を表し(ここで、該ヘテロアリール環は、N、OおよびSからなる群より選択される1~4のヘテロ原子を含む)、

50

ただし、

【化 3】



がベンゼン、AおよびBの両方がCH、Vが結合、Wが-N(R'')-、およびZが-NR-CH<sub>2</sub>-である場合には、R<sub>2</sub>は水素ではない。]

【請求項 2】

【化 4】



10

が、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ピラジン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾチアゾール、プリン、ベンズイミダゾール、インドール、イソキノリン、キノキサリン、およびキノリンからなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

【化 5】



20

がベンゼン、および下付きのnが0～4の整数である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

【化 6】



が置換型ベンゼンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

AおよびBが両方ともC(R')である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 6】

AがC(R')、およびBがNである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Vが、結合、-C(O)-、および-N(R'')-からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

Wが、結合、-C(O)-、および-N(R'')-からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

Wが-NH-である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

Vが結合であり、Wが-N(R'')-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

AおよびBが両方ともC(R')、Vが結合、およびWが-N(R'')-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

Vが-C(O)-、およびWが-N(R'')-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

Vが-N(R'')-、およびWが-C(O)-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

50

Zが-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

Zが-N(R)-CH<sub>2</sub>-である、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

Rが、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、またはヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルである、請求項14に記載の化合物。

【請求項17】

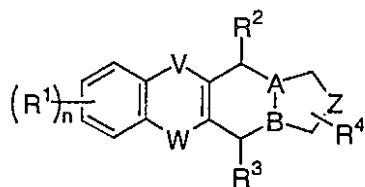
R<sup>2</sup>が、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、またはアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

以下の式(II)で表される、請求項1に記載の化合物。

10

【化7】



II

[式中、

20

AおよびBは、互いに無関係に、CR'およびNからなる群(ここで、R'は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>および-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>からなる群より選択される)より選択され、;

Vは、結合、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され;

Wは、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され;

Zは、-N(R)-、-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-、および-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-からなる群(ここで、Rは、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>および-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>からなる群より選択される)より選択され;

30

R<sup>1</sup>はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、ペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-OR'''、-SR'''、アリール、アリールアルキル、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-CN、および-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>からなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され;

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに無関係に、水素、-OR'''、=O、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され;

R<sup>4</sup>は、水素、-OR'''、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここでR'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され;

40

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって1~3個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し;

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され;

R<sup>9</sup>は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され;

下付きのmは、1~2の整数であり;

下付きのnは、0~8の整数であり、

50

ただし、AおよびBの両方がCH、Vが結合、Wが-N(R'')-、およびZが-NR-CH<sub>2</sub>-である場合には、R<sub>2</sub>は水素ではない。]

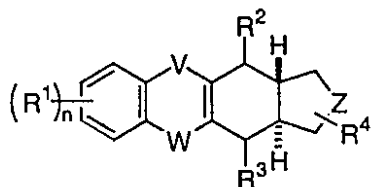
【請求項 19】

AおよびBが両方ともC(R')である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

以下の式 (I I I) で表される、請求項 19 に記載の化合物。

【化 8】



III

10

[式中、

Vは、結合、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され；

Wは、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され；

20

Zは、-N(R)-、-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-、および-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-からなる群(ここで、Rは、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>および-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>からなる群より選択される)より選択され；

R<sup>1</sup>はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、ペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-OR<sup>1'</sup>、-SR<sup>1'</sup>、アリール、アリールアルキル、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-CN、および-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>からなる群(ここで、R<sup>1'</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

30

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに無関係に、水素、-OR<sup>1'</sup>、=O、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここで、R<sup>1'</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>4</sup>は、水素、-OR<sup>1'</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここでR<sup>1'</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって1～3個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され；

40

R<sup>9</sup>は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

下付きのmは、1～2の整数であり；

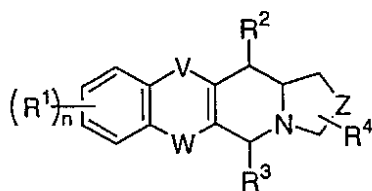
下付きのnは、0～8の整数であり、

ただし、Vが結合、Wが-N(R'')-、およびZが-NR-CH<sub>2</sub>-である場合には、R<sub>2</sub>は水素ではない。]

【請求項 21】

以下の式 (I V) で表される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【化 9】



IV

[式中、

10

Vは、結合、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され；

Wは、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され；

Zは、-N(R)-、-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-、および-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-からなる群(ここで、Rは、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>および-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>からなる群より選択される)より選択され；

R<sup>1</sup>はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、ペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-OR''', -SR''', アリール、アリールアルキル、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-CN、および-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>からなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

20

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに無関係に、水素、-OR''', =O、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>4</sup>は、水素、-OR''', -C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここでR'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって1～3個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し；

30

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され；

R<sub>9</sub>は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

下付きのmは、1～2の整数であり；

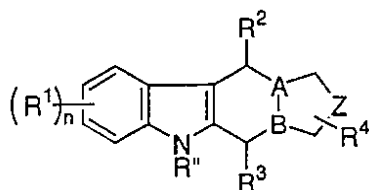
下付きのnは、0～8の整数である。]

## 【請求項 22】

以下の式(V)で表される、請求項1に記載の化合物。

## 【化 10】

40



V

[式中、

AおよびBは、互いに無関係に、CR'およびNからなる群(ここで、R'は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アル

50

キル、アリールアルキル、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ および $-C(O)NR^5R^6$ からなる群より選択される)より選択され、;

Zは、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)-(C_1-C_3)$ アルキレン-、および $-(C_1-C_3)$ アルキレン- $N(R)-(C_1-C_3)$ アルキレン-からなる群(ここで、Rは、水素、 $(C_1-C_7)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル( $C_1-C_7$ )アルキル、アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_mNR^5R^6$ および $-S(O)_mR^7$ からなる群より選択される)より選択され;

$R^1$ はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、 $(C_1-C_5)$ アルキル、ペルフルオロ( $C_1-C_5$ )アルキル、 $-OR'''$ 、 $-SR'''$ 、アリール、アリールアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-N(R^5)CO_2R^9$ 、 $-N(R^7)C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_mNR^5R^6$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-CN$ 、および $-N(R^5)S(O)_mR^9$ からなる群(ここで、 $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され;

$R^2$ および $R^3$ は、互いに無関係に、水素、 $-OR'''$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $(C_1-C_5)$ アルキル、およびアリールからなる群(ここで、 $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され;

$R^4$ は、水素、 $-OR'''$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $(C_1-C_5)$ アルキル、およびアリールからなる群(ここで $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され;

$R^5$ および $R^6$ は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって1~3個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し;

$R^7$ および $R^8$ は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され;

$R_9$ は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され;

下付きのmは、1~2の整数であり;

下付きのnは、0~8の整数であり、

ただし、AおよびBの両方がCH、およびZが $-NR-CH_2-$ である場合には、 $R_2$ は水素ではない。]

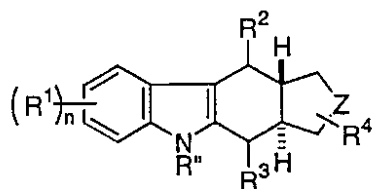
【請求項23】

AおよびBが両方ともC( $R'$ )である、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

以下の式(VI)で表される、請求項22に記載の化合物。

【化11】



VI

[式中、

Zは、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)-(C_1-C_3)$ アルキレン-、および $-(C_1-C_3)$ アルキレン- $N(R)-(C_1-C_3)$ アルキレン-からなる群(ここで、Rは、水素、 $(C_1-C_7)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル( $C_1-C_7$ )アルキル、アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_mNR^5R^6$ および $-S(O)_mR^7$ からなる群より選択される)より選択され;

$R^1$ はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、 $(C_1-C_5)$ アルキル、ペルフルオロ( $C_1-C_5$ )アルキル、 $-OR'''$ 、 $-SR'''$ 、アリール、アリールアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-N(R^5)CO_2R^9$ 、 $-N(R^7)C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_mNR^5R^6$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-CN$ 、および $-N(R^5)S(O)_mR^9$ からなる群(ここで、 $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され;

$R^2$ および $R^3$ は、互いに無関係に、水素、 $-OR'''$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $(C_1-C_5)$ アルキル、およびアリ

10

20

30

40

50

ールからなる群(ここで、 $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され；

$R^4$ は、水素、 $-OR'''$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $(C_1-C_5)$ アルキル、およびアリールからなる群(ここで $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され；

$R^5$ および $R^6$ は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって1～3個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し；

$R^7$ および $R^8$ は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され；

10

$R_9$ は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

下付きの $m$ は、1～2の整数であり；

下付きの $n$ は、0～8の整数であり、

ただし、 $Z$ が $-NR-CH_2-$ である場合には、 $R_2$ は水素ではない。]

#### 【請求項25】

AおよびBが両方とも $C(R')$ であり、 $Z$ が $-N(R)-(C_1-C_3)$ アルキレン-である、請求項22に記載の化合物。

#### 【請求項26】

$R$ がヘテロシクロアルキル( $C_1-C_7$ )アルキルである、請求項25に記載の化合物。

#### 【請求項27】

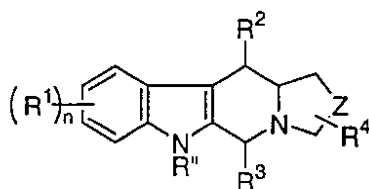
20

AおよびBが両方とも $C(R')$ であり、 $Z$ が $-N(R)-(C_1-C_3)$ アルキレン-であり、 $R^2$ が $(C_1-C_5)$ アルキルまたはアリールである、請求項22に記載の化合物。

#### 【請求項28】

以下の式(VII)で表される、請求項22に記載の化合物。

#### 【化12】



VII

30

[式中、

$Z$ は、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)-(C_1-C_3)$ アルキレン-、および $-(C_1-C_3)$ アルキレン- $N(R)-(C_1-C_3)$ アルキレン-からなる群(ここで、 $R$ は、水素、 $(C_1-C_7)$ アルキル、ヘテロシクロアルキル( $C_1-C_7$ )アルキル、アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_mNR^5R^6$ および $-S(O)_mR^7$ からなる群より選択される)より選択され；

$R^1$ はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、 $(C_1-C_5)$ アルキル、ペルフルオロ( $C_1-C_5$ )アルキル、 $-OR'''$ 、 $-SR'''$ 、アリール、アリールアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-N(R^5)CO_2R^9$ 、 $-N(R^7)C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_mNR^5R^6$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-CN$ 、および $-N(R^5)S(O)_mR^9$ からなる群(ここで、 $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され；

40

$R^2$ および $R^3$ は、互いに無関係に、水素、 $-OR'''$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $(C_1-C_5)$ アルキル、およびアリールからなる群(ここで、 $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され；

$R^4$ は、水素、 $-OR'''$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $(C_1-C_5)$ アルキル、およびアリールからなる群(ここで $R'''$ は、水素、 $(C_1-C_5)$ アルキル、アリール、およびアリール( $C_1-C_5$ )アルキルからなる群より選択される)より選択され；

$R^5$ および $R^6$ は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルか

50



らなる群より選択されるか、または一緒になって 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し；

$R^7$  および  $R^8$  は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され；

$R_9$  は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

下付きの  $m$  は、1 ~ 2 の整数であり；

下付きの  $n$  は、0 ~ 8 の整数である。]

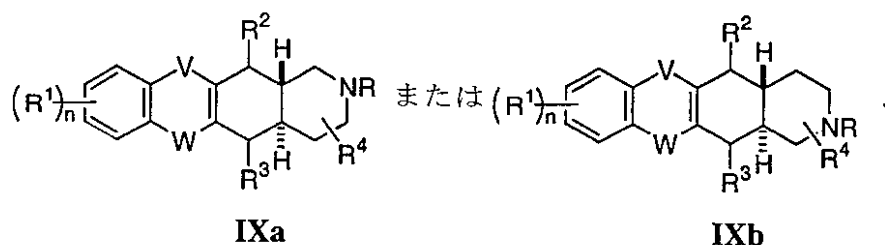
【請求項 29】

Z は  $-N(R)-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-$  である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

以下の式で表される、請求項 18 に記載の化合物。

【化 13】



10

20

[式中、

V は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R'')$  および  $-N=$  からなる群 (ここで、 $R''$  は水素または  $(C_1-C_5)$  アルキル) より選択され；

W は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-N(R'')$  および  $-N=$  からなる群 (ここで、 $R''$  は水素または  $(C_1-C_5)$  アルキル) より選択され；

R は、水素、 $(C_1-C_7)$  アルキル、ヘテロシクロアルキル  $(C_1-C_7)$  アルキル、アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_mNR^5R^6$  および  $-S(O)_mR^7$  からなる群より選択され；

$R^1$  はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、 $(C_1-C_5)$  アルキル、ペルフルオロ  $(C_1-C_5)$  アルキル、 $-OR'''$ 、 $-SR'''$ 、アリール、アリールアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-N(R^5)CO_2R^9$ 、 $-N(R^7)C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O)_mNR^5R^6$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-CN$ 、および  $-N(R^5)S(O)_mR^9$  からなる群 (ここで、 $R'''$  は、水素、 $(C_1-C_5)$  アルキル、アリール、およびアリール  $(C_1-C_5)$  アルキルからなる群より選択される) より選択され；

$R^2$  および  $R^3$  は、互いに無関係に、水素、 $-OR'''$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $(C_1-C_5)$  アルキル、およびアリールからなる群 (ここで、 $R'''$  は、水素、 $(C_1-C_5)$  アルキル、アリール、およびアリール  $(C_1-C_5)$  アルキルからなる群より選択される) より選択され；

$R^4$  は、水素、 $-OR'''$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $(C_1-C_5)$  アルキル、およびアリールからなる群 (ここで  $R'''$  は、水素、 $(C_1-C_5)$  アルキル、アリール、およびアリール  $(C_1-C_5)$  アルキルからなる群より選択される) より選択され；

$R^5$  および  $R^6$  は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し；

$R^7$  および  $R^8$  は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され；

$R_9$  は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

下付きの  $m$  は、1 ~ 2 の整数であり；

下付きの  $n$  は、0 ~ 8 の整数であり、

ただし、V が結合、および W が  $-N(R'')$  である場合には、 $R_2$  は水素ではない。]

【請求項 31】

V は結合で、W は  $-N(R'')$  である、請求項 30 に記載の化合物。

30

40

50

## 【請求項 3 2】

Vは-C(0)-で、WはN(R'')-である、請求項 3 0 に記載の化合物。

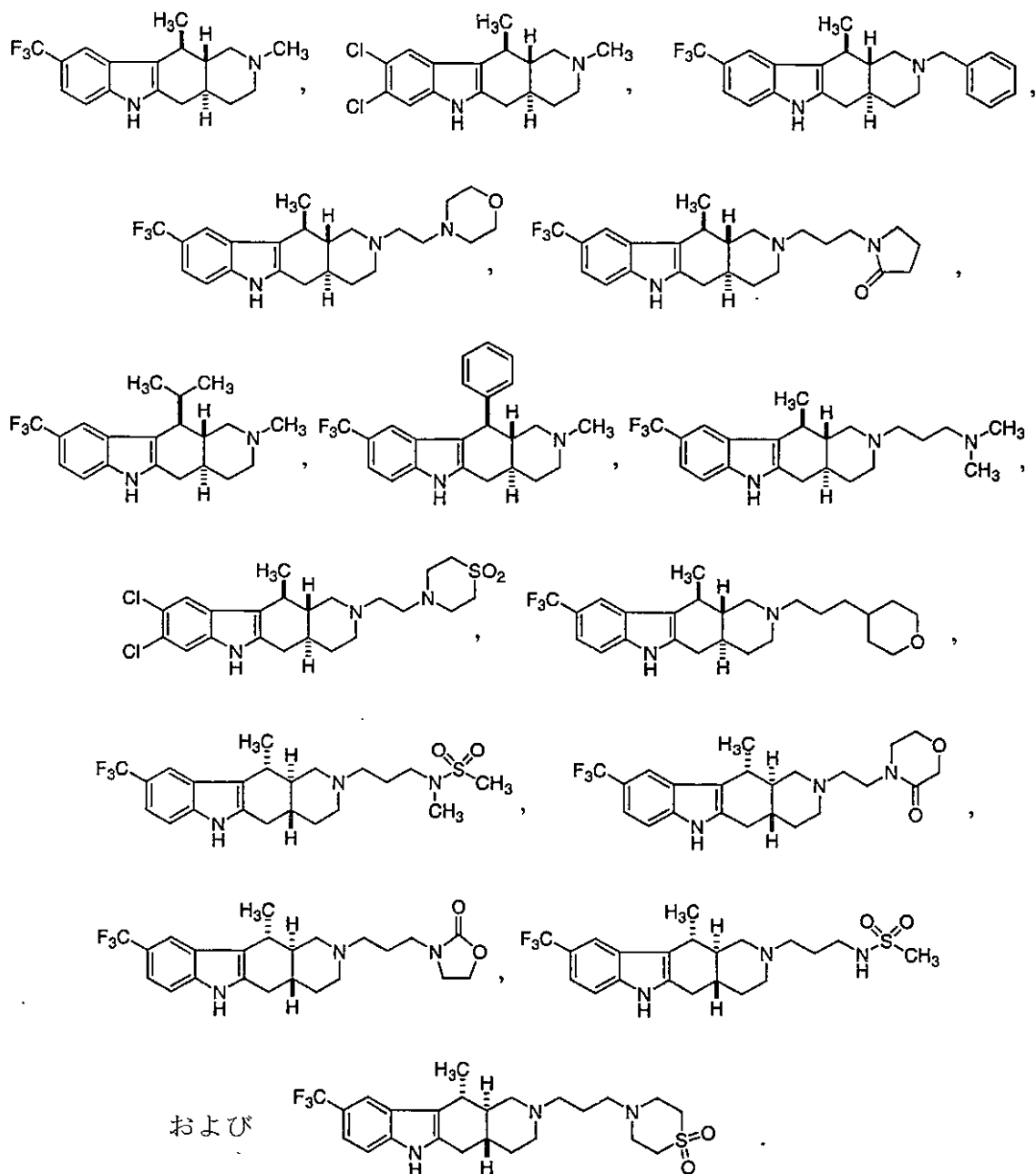
## 【請求項 3 3】

Vは-N(R'')-で、Wは-C(0)-である、請求項 3 0 に記載の化合物。

## 【請求項 3 4】

前記化合物が、以下からなる群からなる群より選択される、請求項 3 1 に記載の化合物。

## 【化 1 4】



## 【請求項 3 5】

製薬上許容可能な担体または賦形剤、および請求項 1 の化合物を含む、組成物。

## 【請求項 3 6】

肥満症、摂食障害、不安障害および気分障害からなる群より選択される症状または障害を治療するための方法であって、かかる治療を必要とする被検体に、治療的有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 3 7】

前記化合物がMCHRをモジュレートする、請求項 3 6 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 38】

前記化合物が、抗肥満剤、抗鬱剤、または抗不安剤と一緒に投与される、請求項 36 に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記化合物が経口的に投与される、請求項 36 に記載の方法。

## 【請求項 40】

前記化合物が非経口的に投与される、請求項 36 に記載の方法。

## 【請求項 41】

摂食行動を改変するための方法であって、かかる改変を必要とする被検体に、治療的有效量の請求項 1 の化合物を投与することを含む、方法。

10

## 【請求項 42】

食事摂取量を減少させる、請求項 41 に記載の方法。

## 【請求項 43】

食事摂取量を増加させる、請求項 41 に記載の方法。

## 【請求項 44】

MCHR に仲介される症状または障害を治療するための方法であって、かかる治療を必要とする被検体に、治療的有效量の請求項 1 の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 45】

前記症状または障害が、肥満症、摂食障害、不安障害および気分障害からなる群より選択される、請求項 44 に記載の方法。

20

## 【請求項 46】

前記摂食障害が拒食症である、請求項 45 に記載の方法。

## 【請求項 47】

前記不安障害が、不安症、パニック障害、および強迫性障害からなる群より選択される、請求項 45 に記載の方法。

## 【請求項 48】

前記気分障害が鬱である、請求項 45 に記載の方法。

## 【請求項 49】

細胞を請求項 1 の化合物と接触させることを含む、MCHR をモジュレートするための方法。

## 【請求項 50】

前記化合物が MCHR アンタゴニストである、請求項 49 に記載の方法。

30

## 【請求項 51】

前記化合物が MCHR アゴニストである、請求項 49 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、摂食行動、エネルギー恒常性および不安症に関連する症状および障害の治療において有用な化合物および組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

40

G タンパク質共役型受容体は、感覚およびホルモンのシグナル伝達に関与するものを含む様々なシグナリングプロセスにおいて重要な役割を果たす。世界において大きな健康関心事である摂食障害は、GPCR 調節と関連付けられてきた。一方で、肥満症(すなわち、皮下組織中の脂肪の過剰集積)等の障害は、体重の増加に現れる。肥満である個体は、呼吸困難、心血管疾患、糖尿病および高血圧を含む医学的な異常を患っているか、罹り易い場合が多い。他方で、悪液質(すなわち、慢性疾患および/または情動障害に伴う栄養の全般的な欠如および消耗)等の障害は、体重の減少を伴う。

## 【0003】

脳内におけるいくつかの機能の調節に関与する環状視床下部ペプチドである神経ペプチドメラニン凝集ホルモン(MCH)は、摂食行動およびエネルギー恒常性の主要な調節物質であ

50

ることが既に分かっている。MCHは、SLC-1と呼ばれる(GPR24としても知られている)、353-アミノ酸オーファンGタンパク質共役型受容体(GPCR)の天然型リガンドであることが既に確認されている。この確認の後、ソマトスタチン受容体と配列が相同であるSLC-1は、メラニン凝集ホルモン受容体(MCH受容体、MCHRまたはMCHR1)として頻繁に言及されている(Chambersら, Nature 400:261-65 (1999); Saitoら, Nature 400:265-69 (1999); および Saitoら, TEM 11(8):299-303 (2000)を参照)。

#### 【0004】

MCHが、摂食行動の調節に関与することの説得力のある証拠が存在する。まず、ラットへのMCHの脳内投与により、摂食の刺激が生じた。次に、MCH前駆体に対応するmRNAが、遺伝的に肥満なマウスの視床下部および断食させた動物の視床下部において上向き調節される。最後に、MCHが不足しているマウスは、正常マウスと比べて、細くかつ食事摂取量が少ない。MCHは、MCHRに結合することにより活性を発揮し、細胞内カルシウムの流動およびcAMPレベルの付随的減少を生じると考えられている(Chambersら, Nature 400:261-65 (1999); Shimadaら Nature 396:670-74 (1998)を参照)。MCHは、内向き整流性カリウムチャンネルも活性化し、MCHRは、Giタンパク質およびGqタンパク質の両方と相互作用することが分かっている(Saitoら, TEM 11(8):299-303 (2000))。さらに、MCHRの組織局所化の分析から、MCHRは、嗅覚学習および強化に関与する脳の領域において発現されることが示されている。蓄積されたデータは、MCHRのモジュレーターが、食事摂取量の神経性調節(neuronal regulation)に影響を与えるであろうことを示唆している(Saitoら, Nature 400:265-69 (1999)を参照)。

10

20

#### 【0005】

MCHは、不安症等、摂食以外の行動をモジュレートすることが示されている(Gonzalesら (1996) Peptides 17:171-177; Monzonら (1999) Physiol. Behav. 67:813-817)。

#### 【0006】

MCHRモジュレーターの同定は、MCHRが仲介する生理学的プロセスの研究、ならびに体重調節、学習、不安症および他のニューロン関連機能に伴う症状および障害を治療するための治療剤の開発のために有用である。

#### 【発明の開示】

#### 【0007】

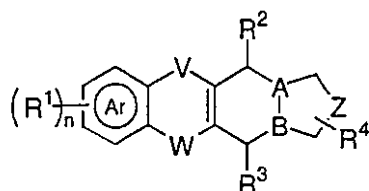
本発明は、縮合複素環式化合物および組成物、ならびにそれらを使用して、MCHRに仲介される症状および障害を治療または予防する方法を提供する。特に、本発明は、摂食行動、エネルギー恒常性および不安症に伴う症状および障害を治療するための化合物、組成物および方法を提供する。

30

#### 【0008】

本発明の化合物は、以下の式(I)で表される：

#### 【化1】



I

40

#### 【0009】

[式中、

AおよびBは、互いに無関係に、CR'およびNからなる群(ここで、R'は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>および-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>からなる群より選択される)より選択され、；

Vは、結合、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または

50

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され；

Wは、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され；

Zは、-N(R)-、-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-、および-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-からなる群(ここで、Rは、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>および-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>からなる群より選択される)より選択され；

R<sup>1</sup>はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、ペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-OR''', -SR''', アリール、アリールアルキル、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-CN、および-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>からなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに無関係に、水素、-OR''', =O、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>4</sup>は、水素、-OR''', -C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここでR'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって1～3個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され；

R<sup>9</sup>は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され；

下付きのmは、1～2の整数であり；

下付きのnは、0～8の整数であり；

## 【化2】



30

## 【0010】

は、単環または縮合環のアリールまたはヘテロアリール環を表し；

ただし、

## 【化3】



## 【0011】

がベンゼン、AおよびBの両方がCH、Vが結合、Wが-N(R'')-、およびZが-NR-CH<sub>2</sub>-である場合には、R<sub>2</sub>は水素ではない。]。

40

## 【0012】

上記式で得られる化合物は、それらの全ての製薬上許容可能な塩およびプロドラッグを含むことを意図する。

## 【0013】

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の説明および請求の範囲から当業者に明らかになるであろう。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

## 略語および定義

本明細書において使用する略語は、特に定義しない限り常套的なものである。

50

## 【0015】

「MCHR」という用語は、特に明記しない限り、メラニン凝集ホルモン受容体タンパク質1 (MCHR1)を指す。

## 【0016】

「治療する」、「治療すること」および「治療」という用語は、疾患および/またはそれに付随する症状を緩和または無くす方法を指す。

## 【0017】

「予防する」、「予防すること」および「予防」という用語は、疾患に罹る確率を低くするか、または可能性を無くす方法を指す。

## 【0018】

本明細書で使用する「MCHR仲介型症状または障害」等という用語は、不適切な(例えば、正常よりも低いかまたは高い)MCHR活性を特徴とする症状または障害を指す。MCHR仲介型症状または障害は、不適切なMCHR活性により、完全にまたは部分的に仲介される。しかし、MCHR仲介型症状または障害は、MCHRのモジュレーションが、その潜在的な症状または障害に対していくらかの影響をもたらすものである(例えば、MCHRアンタゴニストは、少なくとも一部の患者において患者の健康に対してある程度の改善をもたらす)。MCHR仲介型症状および障害の例としては、肥満、摂食障害、ならびにその他の行動障害(不安障害および気分障害等)が挙げられる。

10

## 【0019】

「治療的有効量」という用語は、治療する症状または障害の1つ以上の兆候の発達を予防するのにもたはある程度緩和するのに十分な、投与される化合物の量を指す。

20

## 【0020】

本明細書で使用する「肥満」という用語は、体脂肪の過剰な蓄積を指す。肥満は、遺伝的、環境的(例えば、摂取するよりもエネルギーの消費が少ない)、および調節的な決定要因を有し得る。心血管障害、脂質障害および代謝障害(高血圧、高脂血症(hyperlipidemia)、冠状動脈疾患および糖尿病等)は、よく肥満に関連している。

## 【0021】

本明細書で使用する「摂食障害」、「栄養補給(feeding)障害」等という用語は、体重の過剰な減少および/または体重増加を避けるための不適切な努力(例えば、断食、自発的嘔吐、緩下薬または利尿薬の乱用)を伴う感情的および/または行動的な障害を指す。鬱は、摂食障害を伴うことが多い。摂食障害の例としては、拒食症および過食症が挙げられる。

30

## 【0022】

本明細書に記載する「不安障害」という用語は、特に明確な理由のない、例えば、健康、仕事、金銭または家族に関する持続的かつ広範囲な心配または情動不安、緊張または興奮に特徴付けられる感情的および/または行動的な障害を指す。不安障害は、頻拍または呼吸困難を伴い得る。不安障害の例としては、不安、全般性不安障害、パニック発作、パニック障害および強迫性障害(OCD)が挙げられる。

## 【0023】

本明細書で使用する「気分障害」という用語は、持続的かつ広範囲な多幸感期および/または鬱期を特徴とする感情的および/または行動的な障害を指す。気分障害の例としては、鬱および双極性障害が挙げられる。不安症は、鬱等の気分障害に関連していることが多い。

40

## 【0024】

「モジュレート」という用語は、MCHRの機能または活性を増加または低下させる化合物の能力を指す。本明細書に記載するモジュレーションとは、直接的または間接的なMCHRの阻害または活性化を含む。阻害剤は、例えば結合することで、刺激を部分的もしくは完全にブロックし、減少させ、防止し、活性化を遅延させ、不活化し、脱感作し、またはシグナル伝達をダウンレギュレートする化合物(例えば、アンタゴニスト)である。アクチベーターは、例えば結合することで、刺激し、増大させ、開放し、活性化し、促進し、活性を増強し、感作し、またはシグナル伝達をアップレギュレートする化合物(例えば、アゴニス

50

ト)である。

【0025】

「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、完全飽和、一価不飽和または多価不飽和であり得、二価または多価基を含み得、指定された炭素原子数を有する(すなわち、 $C_1$ - $C_{10}$ は1~10個の炭素を意味する)、直鎖状、分枝鎖状もしくは環状炭化水素基、またはそれらの組み合わせを意味する。飽和炭化水素基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル等の基、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等の同族体および異性体が挙げられる。不飽和アルキル基は、1つ以上の二重結合または三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、およびより高級の同族体および異性体が挙げられる。「アルキル」という用語は、特に明記しない限り、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」および「アルキレン」として、以下により詳細に定義するアルキルの誘導体も含むことを意図する。「アルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ に例示されるように、アルカンから誘導される二価基を意味する。典型的に、アルキル基は、1~24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有する基が本発明において好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般的に8個以下の炭素原子を有する、より短い鎖状のアルキルまたはアルキレン基である。

10

20

【0026】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体または別の用語との組み合わせにおいて、特に明記しない限り、指定された数の炭素原子と、O、N、SiおよびSからなる群より選択される1~3個のヘテロ原子とからなる、安定した直鎖状、分枝鎖状もしくは環状炭化水素基、またはそれらの組み合わせであって、ここで、窒素および硫黄原子は任意に酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化(quaternize)されていてよい。ヘテロ原子O、NおよびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置され得る。ヘテロ原子Siは、ヘテロアルキル基の任意の位置に存在してよく、その位置には、当該ヘテロアルキル基が分子の残りの部分に結合する位置も含まれる。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、および $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられる。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 等、ヘテロ原子2個までが連続していてもよい。「ヘテロアルキル」という用語には、「ヘテロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキル」として以下により詳細に記載する基も含まれる。「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、ヘテロアルキルから誘導される二価基を意味する( $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$ および $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 等)。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子は、一方または両方の鎖末端も占有できる。さらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基については、連結基の向き(orientation)は含意しない。

30

【0027】

「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それら自体または他の用語との組み合わせにおいて、特に明記しない限り、「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環状バージョンをそれぞれ表す。さらに、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、その複素環が分子の残りの部分に結合する位置に存在してもよい。シクロアルキルの例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル等が挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン(tetrahydrothien)-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル等が挙

40

50

げられる。

【0028】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それら自体でまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。さらに、「フルオロアルキル」等の用語は、モノフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキルを含むことを意図する。

【0029】

「アリール」という用語は、単独でまたは他の用語との組み合わせ(例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル)において採用される場合、特に明記しない限り、単環、または互いに縮合されるかもしくは共有結合された多環(三環まで)であり得る、芳香族置換基を意味する。環はそれぞれ、N、OおよびSからなる群より選択される0~4個のヘテロ原子を含んでもよく、ここで、窒素および硫黄原子は任意に酸化されていてもよく、窒素原子は任意に四級化されていてもよい。ヘテロ原子を含むアリール基は、「ヘテロアリール」と呼ばれ、ヘテロ原子を介して、分子の残りの部分に結合していてもよい。アリール基の限定しない例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル(isoquinolyl)、5-イソキノリル、2-キノキサリニル(quinoxalinylyl)、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリルが挙げられる。上記アリール環系のそれぞれの置換基は、以下に記載する許容可能な置換基の群からなる群より選択される。

【0030】

「アリールアルキル」という用語は、アリール基がアルキル基に結合している基(例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル等)またはヘテロアルキル基に結合している基(例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-(1-ナフチルオキシ)プロピル等)を含むことを意図する。

【0031】

上記用語のそれぞれ(例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」および「アリール」)は、記載した基の置換型および非置換型形態の両方を含むことを意図する。各種類の基についての好ましい置換基は以下に記載する。

【0032】

アルキルおよびヘテロアルキル基(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルとよく呼ばれる基を含む)の置換基は、以下から選択される様々な基であり得る：すなわち、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-CN$ 、および $-NO_2$ (0~(2N+1)個の数で含まれ、ここでNはこのような基中の炭素原子の合計数である)。R'、R''およびR'''はそれぞれ、互いに無関係に、水素、非置換型(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよびヘテロアルキル、非置換型アリール、1~3個のハロゲンで置換されたアリール、非置換型アルキル、アルコキシもしくはチオアルコキシ基、またはアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル基を指す。R'およびR''が同じ窒素原子に結合している場合、これらは窒素原子と一緒にあって、五、六または七員環を形成し得る。例えば、 $-NR'R''$ は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むことを意図する。上記置換基の議論から、当業者は、「アルキル」という用語が、ハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ )ならびにアシル(例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)等の基を含むことを理解するであろう。

10

20

30

40

50



## 【0033】

同様に、アリアル基の置換基は様々で、以下から選択される：すなわち、-ハロゲン、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R'、-SR'、-R'、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-CONR'R'、-C(O)R'、-OC(O)NR'R'、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)NR'R'、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR'、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)NR'R'、-N<sub>3</sub>、-CH(Ph)<sub>2</sub>、ペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、およびペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル(ゼロから芳香族環系上の空いた原子価の合計数までの数で含まれ；ここで、R'、R'およびR'は、互いに無関係に、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよびヘテロアルキル、非置換型アリール、(非置換型アリール)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、ならびに(非置換型アリール)オキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群より選択される)。

10

## 【0034】

アリール環の隣接する原子上の2つの置換基は、式-T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-(ここで、TおよびUは、互いに無関係に、-NH-、-O-、-CH<sub>2</sub>-または一重結合であり、qは0~2の整数である)で表される置換基と場合によっては置換されていてもよい。あるいはまた、アリール環の隣接する原子上の2つの置換基は、式-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-(ここで、AおよびBは、互いに無関係に、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR'-または一重結合であり、rは1~3の整数である)の置換基で場合によっては置換されていてもよい。このように形成した新しい環の一重結合の1つは、二重結合と場合によっては置換されていてもよい。あるいはまた、アリール環の隣接する原子上の2つの置換基は、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(ここで、sおよびtは、互いには無関係に、0~3の整数であり、Xは、-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-または-S(O)<sub>2</sub>NR'-である)で表される置換基と場合によっては置換されていてもよい。-NR'-および-S(O)<sub>2</sub>NR'-における置換基R'は、水素または非置換型(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルからなる群より選択される。

20

## 【0035】

本明細書で使用する「ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)およびケイ素(Si)を含むことを意図する。

## 【0036】

「製薬上許容可能な塩」という用語は、本明細書に記載する化合物上の具体的な置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意図する。本発明の化合物が、比較酸性の官能基(functionality)を含む場合、このような化合物の中和形態と、十分量の所望の塩基とを、そのまま(neat)または適切な不活性溶媒中のいずれかで接触させることにより、塩基付加塩(base addition salt)が得られる。製薬上許容可能な塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノもしくはマグネシウム塩、または類似する塩が挙げられる。本発明の化合物が、比較塩基性の官能基を含む場合、このような化合物の中和形態と、十分量の所望の酸とをそのまままたは適切な不活性溶媒中のいずれかで接触させることにより、酸付加塩(acid addition salt)が得られる。製薬上許容可能な酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素(monohydrogencarbonic)、リン酸、リン酸一水素(monohydrogenphosphoric)、二水素リン酸(dihydrogenphosphoric)、硫酸、硫酸一水素(monohydrogensulfuric)、ヨウ化水素酸、または亜リン酸等の無機酸から誘導されるもの、および酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸(p-tolylsulfonic)、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等の比較的非毒性有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギネート(arginate)等のアミノ酸の塩等、およびグルクロン酸またはガラクトン酸(galactunoric acid)等の有機酸の塩等も挙げられる(例えば、Berge, S.M.ら (1997) J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照)。本発明の特定の具体的な化合物は、塩基性および酸性の官能基の両方を含み、塩基付加塩または酸付加塩のいずれにも変換され得る。

30

40

## 【0037】

化合物の中和形態は、従来の手法により、塩を塩基または酸と接触させ、そして親化合物

50

を単離することにより、再生され得る。化合物の親形態は、極性溶剤中での可溶性等の特定の物理的特性において様々な塩形態と異なるが、それ以外では、塩は、本発明の目的については親形態の化合物と等価である。

#### 【0038】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態にある化合物を提供する。本明細書に記載する化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学的变化を生じ易く、本発明の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、化学的または生化学的方法により *ex vivo* 環境において、本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬と共に経皮パッチリザーバーに入れられると、ゆっくりと本発明の化合物に変換され得る。プロドラッグは、状況によっては、親薬剤よりも投与し易いこともあるため、有用であることが多い。プロドラッグは、例えば、親薬剤には経口投与による生物学的利用性がないのに、経口投与により生物学的利用性がある場合がある。プロドラッグは、親薬剤よりも、薬理学的組成物において改善された可溶性も有し得る。プロドラッグの加水分解切断または酸化活性に依存するもの等、様々な種類のプロドラッグ誘導体が当該分野で公知である。限定しないプロドラッグの例としては、エステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後活性実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される本発明の化合物が挙げられる。更なる例としては、本発明の化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

10

#### 【0039】

本発明の特定の化合物は、溶媒和されていない形態および溶媒和された形態(水和化形態を含む)で存在し得る。一般的に、溶媒和形態は溶媒和されていない形態と等価であり、本発明の範囲に包含されることを意図する。本発明の特定の化合物は、多結晶(multiple crystalline)または非晶質形態で存在し得る。一般的に、全ての物理的形態は、本発明により想定される使用について等価であり、本発明の範囲内にあることが意図される。

20

#### 【0040】

本発明の特定の化合物は、非対称炭素原子(光学的中心)または二重結合を有する；ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体および個々の異性体は全て、本発明の範囲に包含されることを意図する。

#### 【0041】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する1つ以上の原子において、人為的な割合(unnatural proportions)の原子同位体も含み得る。例えば、化合物は、トリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )または炭素-14( $^{14}\text{C}$ )等の放射性同位体で放射標識され得る。本発明の化合物の全ての同位体変種は全て、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲内に包含されることを意図する。

30

#### 【0042】

##### 概要

MCHR(GenBank受託番号U71092)は、脳内で、眼および骨格筋において中度のレベルで、ならびに舌および下垂体において低いレベルで発現される。証拠から、MCHRが、とりわけ、嗅覚学習、摂食行動およびエネルギー代謝の調節、ストレス後の視床下部-下垂体-副腎皮質軸の調節、ならびに不安の喚起および感覚に関与することが示唆されている(Saitoら, TEM 11(8):299-303 (2000))。本発明の化合物は、MCHR活性を阻害し、従って、例えば、これらのプロセスに伴う障害の治療または予防において有用である。

40

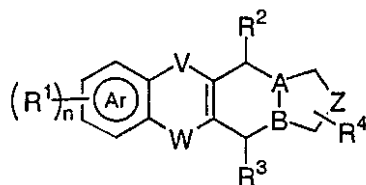
#### 【0043】

##### 本発明の実施形態

##### 化合物

一態様では、本発明は、以下の式(I)で表される化合物を提供する：

#### 【化4】



I

## 【 0 0 4 4 】

[式中、

AおよびBは、互いに無関係に、CR'およびNからなる群(ここで、R'は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>および-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>からなる群より選択される)より選択され、;

Vは、結合、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され;

Wは、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-N(R'')-および-N=からなる群(ここで、R''は水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル)より選択され;

Zは、-N(R)-、-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-、および-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレン-からなる群(ここで、Rは、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>および-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>からなる群より選択される)より選択され;

R<sup>1</sup>はそれぞれ、互いに無関係に、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、ペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-OR''', -SR''', アリール、アリールアルキル、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>、-N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-CN、および-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>からなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され;

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに無関係に、水素、-OR''', =O、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここで、R'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され;

R<sup>4</sup>は、水素、-OR''', -C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、およびアリールからなる群(ここでR'''は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、アリール、およびアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルからなる群より選択される)より選択され;

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択されるか、または一緒になって1~3個のヘテロ原子を含む四、五、六、七もしくは八員環を形成し;

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、互いに無関係に、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群より選択され;

R<sup>9</sup>は、アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択され;

下付きのmは、1~2の整数であり;

下付きのnは、0~8の整数であり;

## 【化5】



## 【 0 0 4 5 】

は、単環または縮合環のアリールまたはヘテロアリール環を表し;

ただし、

## 【化6】

10

20

30

40



## 【 0 0 4 6 】

がベンゼン、AおよびBの両方がCH、Vが結合、Wが-N(R'')-、およびZが-NR-CH<sub>2</sub>-である場合には、R<sub>2</sub>は水素ではない。】。

## 【 0 0 4 7 】

上記式で得られる化合物は、製薬上許容可能な塩およびそのプロドラッグを含むことを意図する。当業者は、多数の構造的異性体が式 I により表されることを理解するであろう。好ましい異性体は、

10

## 【 化 7 】



## 【 0 0 4 8 】

が単環のアリールまたはヘテロアリール環で、下付きの n がゼロから環上の置換基の最大許容数までの整数であるものある。例えば、

## 【 化 8 】



20

## 【 0 0 4 9 】

はベンゼン、下付きの n は 0 ~ 4 の整数である。

## 【 化 9 】



## 【 0 0 5 0 】

がピリジンの場合、下付きの n は 0 ~ 3 の整数である。

## 【 化 1 0 】

30



## 【 0 0 5 1 】

が縮合アリールまたはヘテロアリール環の場合、この環は、2 ~ 3 の環を含み、下付きの n はゼロから環上の置換基の最大許容数までの整数であることが好ましい。例えば、

## 【 化 1 1 】



40

## 【 0 0 5 2 】

が3つの環を含む縮合アリールまたはヘテロアリールである場合、下付きの n は 0 ~ 8 の整数である。

## 【 0 0 5 3 】

一群の好適な実施形態では、

## 【 化 1 2 】



## 【 0 0 5 4 】

50

はピアリール環であり、下付きの $n$ は0～6の整数である。

【0055】

一群の好適な実施形態では、

【化13】



【0056】

はベンゼンで、下付きの $n$ は0～4の整数である。

10

【0057】

別の群の好適な実施形態では、AおよびBは両方ともC(R')である。

【0058】

別の群の好適な実施形態では、AはC(R')で、BはNである。

【0059】

別の群の好適な実施形態では、WはN(R'')である。特に好適な実施形態では、WはNHである。

【0060】

別の群の好適な実施形態では、Vは結合またはC(0)である。

【0061】

20

別の群の好適な実施形態では、Zは-N(R)-CH<sub>2</sub>-である。

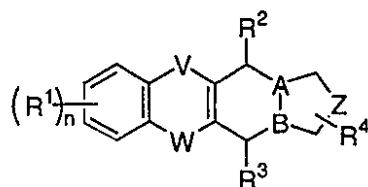
【0062】

別の群の好適な実施形態では、Rはヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)アルキルである。

【0063】

一群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(I I)で表される：

【化14】



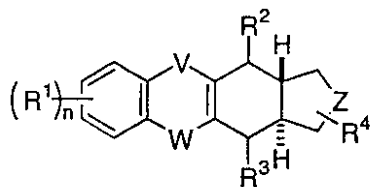
II

30

【0064】

別の群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(I I I)で表される：

【化15】



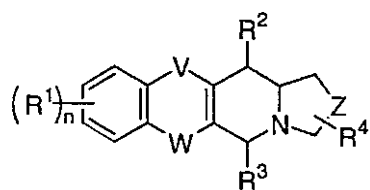
III

40

【0065】

さらに別の群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(I V)で表される：

【化16】



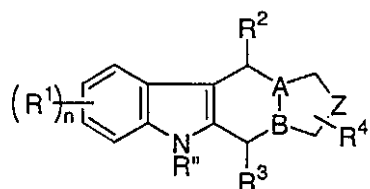
IV

【 0 0 6 6 】

さらに別の群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(V)で表される：

10

【 化 1 7 】



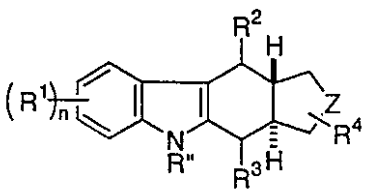
V

【 0 0 6 7 】

20

さらに別の群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(VI)で表される：

【 化 1 8 】



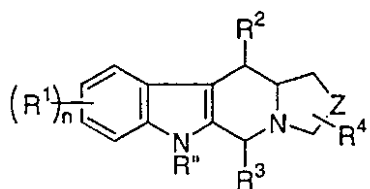
VI

30

【 0 0 6 8 】

さらに別の群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(VII)で表される：

【 化 1 9 】



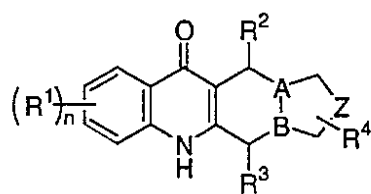
VII

40

【 0 0 6 9 】

さらに別の群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(VIII)で表される：

【 化 2 0 】

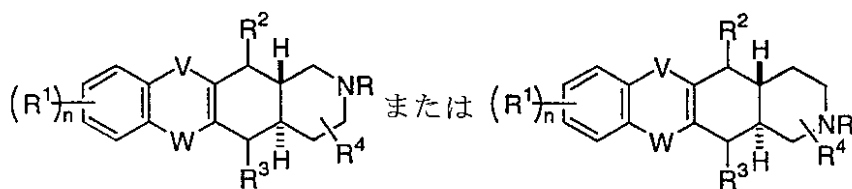
**VIII**

【 0 0 7 0 】

さらに別の群の好適な実施形態では、化合物は以下の式で表される：

10

【 化 2 1 】

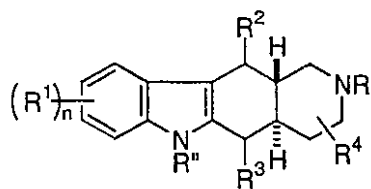
**IXa****IXb**

【 0 0 7 1 】

20

一群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(X)で表される：

【 化 2 2 】

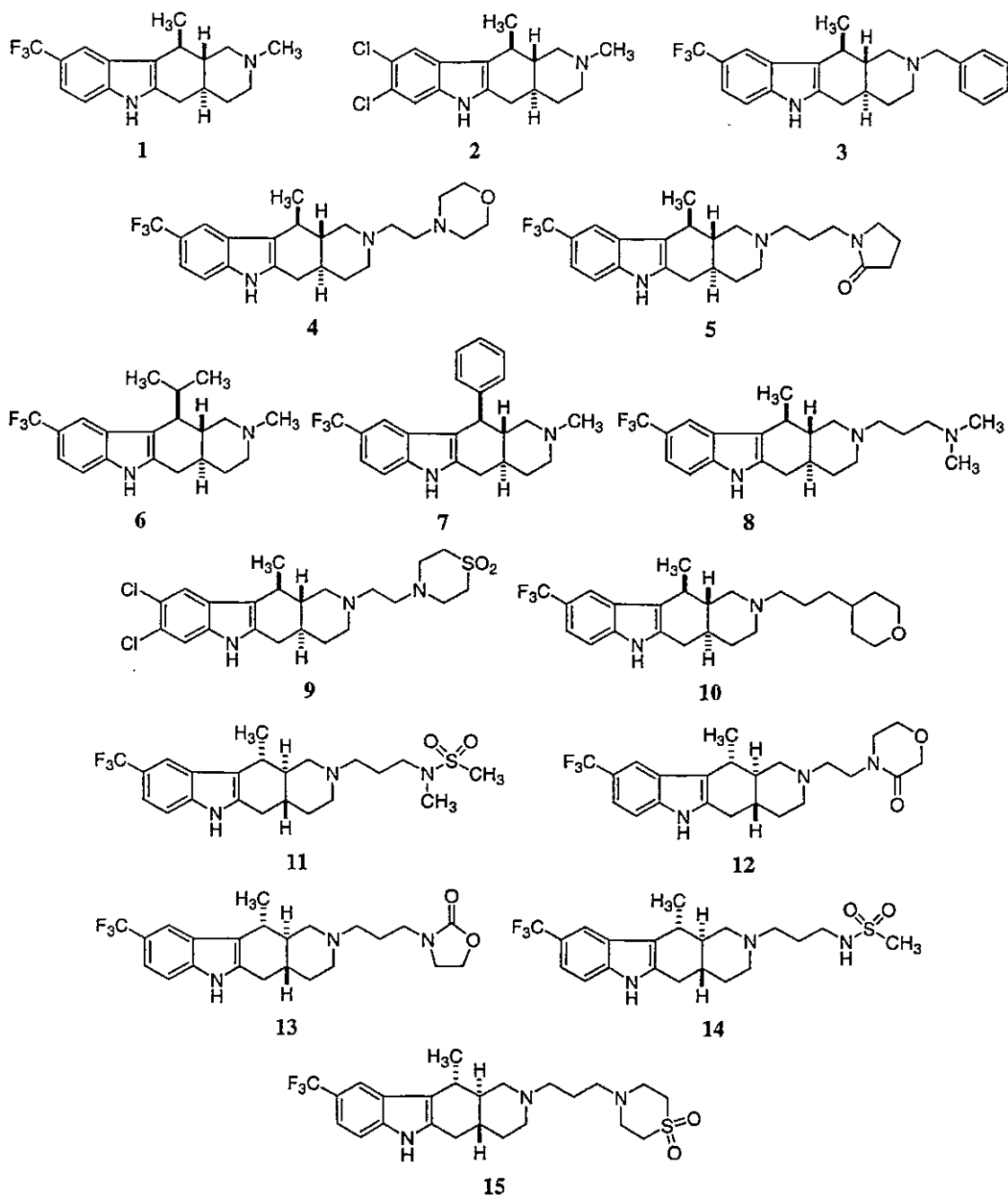
**X**

30

【 0 0 7 2 】

この好適な群の実施形態での構造の例を以下に示す：

【 化 2 3 】



10

20

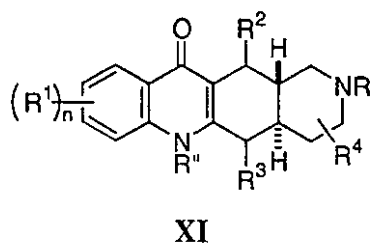
30

【 0 0 7 3 】

さらに別の群の好適な実施形態では、化合物は以下の式(X I)で表される：

【 化 2 4 】

40



【 0 0 7 4 】

組成物

50



別の態様では、本発明は式 I の化合物を含む組成物を提供する。

【0075】

本発明は、製薬的または診断的な使用に適した医薬組成物を提供する。組成物は、診断上または製薬上許容可能な担体または賦形剤と、上記式 I ~ X I の化合物との組み合わせを含む。目的の組成物は、MCHRにより仲介される症状および障害(肥満および摂食障害(例えば、拒食症)等)を治療または予防するのに有用である。本発明の化合物は、様々な種類の経口および非経口投薬形態で調製および投与され得る。従って、本発明の化合物は、例えば、静脈内、筋内、皮内、皮下、十二指腸内または腹腔内の注射により投与され得る。本明細書に記載する化合物は、例えば鼻腔内等、吸入によっても投与され得る。さらに、本発明の化合物は、経皮的に投与され得る。デポ投与(depot administration)および直腸投与を含む他の投与経路も本発明の化合物と共に使用されることが想定される。

10

【0076】

従って、本発明は、製薬上許容可能な担体または賦形剤、および式 I ~ X I の化合物または式 I ~ X I の化合物の製薬上許容可能な塩のいずれかを含む医薬組成物も提供する。

【0077】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、製薬上許容可能な担体は、固体でも液体でもあり得る。固体形態調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐剤および分散可能な顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、結合剤、保存薬、錠剤崩壊剤またはカプセル化物質としても作用し得る 1 つ以上の物質であり得る。

20

【0078】

粉末中では、担体は、微粉化された活性成分と共に混合される微粉化された固体である。錠剤では、活性成分は、適切な割合で必要な結合性質を有する担体と混合され、望ましい形状および大きさに成形される。

【0079】

粉末および錠剤は、約5%または10%~70%の活性化合物を含むことが好ましい。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、カカオバター等である。「調製物」という用語は、担体であるカプセル化物質が、他の担体を有するかまたは持たない活性成分が担体に囲まれて会合しているカプセルを提供する、活性化合物の剤形を含むことを意図する。同様に、カシェ剤およびロゼンジも含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤およびロゼンジは、経口投与に適した固体投与形態として使用できる。

30

【0080】

坐剤を調製するためには、低融点ロウ(脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物等)をまず溶解し、攪拌等により活性成分をその中に均一に分散させる。次いで、溶融均一混合液を、都合の良い大きさの型に流し入れ、冷却させて固体化させる。

【0081】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液およびエマルジョン(例えば、水または水/プロピレングリコール溶液)が挙げられる。非経口注射の場合、水性ポリエチレングリコール溶液に入った溶液として液体調製物を処方できる。

40

【0082】

経口的使用に適した水溶液は、活性成分を水に溶解し、適切な着色剤、香味剤、安定剤および濃縮剤を所望に応じて添加することにより、調製できる。経口的使用に適した水性懸濁液は、天然型もしくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他の周知の懸濁剤等の粘性物質と共に、微粉化活性成分を水に分散させることにより、調製され得る。

【0083】

使用直前に経口投与用に液体形態調製物に変換されることを意図した固体形態調製物も挙げられる。このような液体形態としては、溶液、懸濁液、およびエマルジョンが挙げられる。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝液、人工およ

50

び天然甘味料、分散剤、濃縮剤、可溶化剤等を含み得る。

【0084】

医薬調製物は、単位投薬量形態であることが好ましい。このような形態では、調製物は、適切な活性成分を含む単位投薬量に再分割されている。単位投薬量形態は、パッケージ化された錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプルに入った粉末等、個別量の調製物をパッケージが含む、パッケージングされた調製物であり得る。また、単位投薬量形態は、カプセル、錠剤、カシェ剤もしくはロゼンジ自体であり得るか、またはこれらのいずれかが適切な数でパッケージングされた形態であり得る。

【0085】

単位用量調製物中の活性成分の量は、具体的な用途および活性成分の潜在能に応じて、0.1 mg ~ 1000 mg、好ましくは1.0 mg ~ 100 mgの間で変化または調節され得る。所望であれば、組成物は、他の適合可能な治療剤も含み得る。

【0086】

MCHRにより仲介される症状および障害を治療するための治療的用途では、本発明の製薬方法で利用される化合物は、1日に約0.001 mg/kg ~ 約100 mg/kgの初期投薬量で投与される。約0.1 mg/kg ~ 約10 mg/kgの1日用量範囲が好ましい。しかし、投薬量は、患者の要件、治療する症状の重度、および採用する化合物に応じて変化し得る。特定の状況下のための適切な投薬量の決定は、実施者の技量範囲内にある。一般的に、治療は、化合物の最適用量よりも少ない小用量で開始する。その後、投薬量を、状況下で最適な効果に到達するまで、小さい増分で増加していく。便宜上、1日の合計投薬量を分けて、所望であれば1日の間に一部ごとに投与してもよい。

【0087】

組成物は、肥満および摂食障害、ならびにそれに関連する病状(例えば、心血管疾患および高血圧)の治療および/または予防に有用な薬剤と都合良く組み合わせられておよび/またはそれらと共に使用され得る。多くの場合、これらの代替的薬剤と共に目的の化合物または組成物を投与することにより、このような薬剤の効力が向上する。従って、場合によっては、本発明の化合物は、例えば抗肥満剤と組み合わせられた場合または共に投与された場合には、単独で使用する場合に予測される量よりも少ない、または組み合わせ療法について計算された量よりも少ない投薬量で使用され得る。

【0088】

組み合わせ療法に適した薬剤としては、現在市販されているもの、および開発中またはこれから開発されるものが挙げられる。肥満症の治療において有用な薬剤の例としては、 $\alpha$ アドレナリン受容体アゴニスト、レプチンもしくはその誘導体、および神経ペプチドYアンタゴニストが挙げられる。不安症および/または気分障害の治療に有用な薬剤の例としては、ベンゾジアゼピン(例えば、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパ酸、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム等); 複素環抗鬱剤(例えば、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、ドキシペリン(doxepin)、トリミプラミン、クロミプラミン、プロトリプチリン(protryptiline)、アモキサピンおよびマプロチリン); モノアミン酸化酵素阻害剤(MAOI)(例えば、フェネルジンおよびトラニルシプロミン); セロトニン再取込み阻害剤(SRI); 選択的セロトニン再取込み阻害剤(SSRI)(例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン); セロトニン作動性-ノルアドレナリン作動性抗鬱剤(例えば、ベンラファクシン); 5-HT<sub>2</sub>アンタゴニスト(例えば、トラゾドン(trazadone)、ネファゾドン、およびミルタザピン); ならびにカテコールアミン作動性抗鬱剤(例えば、ブプロピオン(bupropion))が挙げられる。

【0089】

使用方法

さらに別の態様では、本発明は、摂食行動、エネルギー恒常性および不安症に関連する症状または障害を治療または予防するための式Iの化合物の使用を提供する。摂食行動、エネルギー恒常性および不安症に関連する症状および障害の例としては、拒食症および

過食症等の摂食障害、肥満症、不安障害(例えば、全般性不安障害、パニック発作、パニック障害、および強迫性障害(OCD))、ならびに気分障害(例えば、鬱、および双極性障害)が挙げられる。摂食行動に関連する症状または障害を治療するための式 I の化合物の使用方法としては、摂食行動または食事摂取量を改変する方法(例えば、摂食行動を促進もしくは抑制すること、または食事摂取量を増加もしくは減少させること)が挙げられる。本方法は、必要とする被験者に、治療的有効量の式 I の化合物を投与することを含む。

【0090】

別の態様では、本発明は、MCHRにより仲介される症状または障害を治療または予防するための式 I の化合物の使用方法を提供する。本方法は、必要とする被験者に、治療的有効量の式 I の化合物を投与することを含む。

10

【0091】

さらに別の態様では、MCHRをモジュレートするために式 I の化合物を使用する方法を提供する。本方法は、細胞を、式 I の化合物と接触させることを含む。

【0092】

本発明の化合物は、例えばMCHR2等、MCHRに関連する G タンパク質共役型受容体をモジュレートすることもできる(国際公報第W000/49046号および同第W001/07606号を参照)。

【0093】

#### 化合物の調製

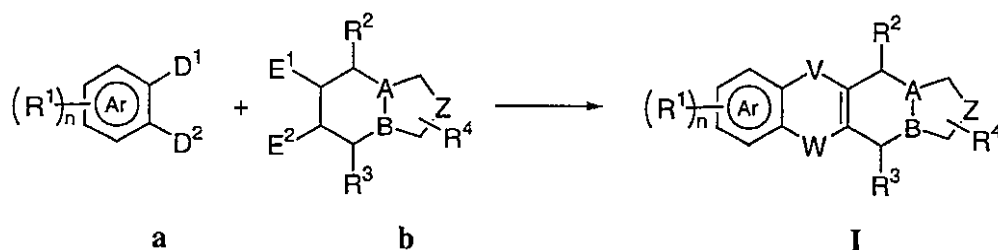
本発明は、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。

【0094】

20

#### スキーム 1

【化 2 5】



30

【0095】

置換されたアリール成分 a と二環式構造 b との縮合を含む、一般的な合成経路をスキーム 1 に示す。化合物 a において、D<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>または-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は上記定義の通り)であり、D<sup>2</sup>は、結合、-N(R'')-、-N(保護基)-、-S-または-O-(ここで、R''は上記定義の通りで、保護基はアミノ保護基である)である。通常のアミノ保護基は、本明細書に記載する合成手順の間アミノ基を保護的にブロックするために使用される公知の基からなる。これらの通常のプロッキング基は、容易に除去可能である(すなわち、所望であれば、分子の残り部分の切断またはその他の破壊を生じることのない手順により除去できる)。本発明の化合物に適した保護基は、当該分野の技術レベルを考慮し、標準的な文献(Greene, T.W.ら, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1991)等)を参照することにより、本明細書から分かるであろう。化合物 b では、E<sup>1</sup>は、水素、-C(O)R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>または-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は上記定義の通り)であり、E<sup>2</sup>は、=Oまたは-NR<sup>5</sup>N<sup>6</sup>(ここで、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は上記定義の通り)である。化合物 a (ここで、D<sup>1</sup>は水素で、D<sup>2</sup>は-N(R'')-または-N(保護基)-、-S-または-O-である)が、化合物 b (ここで、E<sup>1</sup>は水素で、E<sup>2</sup>は=Oである)と、典型的なフィッシャーのインドール合成(indolization)条件下で反応する場合、式 I の化合物(ここで、Vは結合、Wは結合、-N(R'')-、-N(保護基)-、-S-、または-O-である)が生成される。あるいはまた、化合物 a への縮合前に、より緩やかな条件下で同様の変換が得られる。好ましい方法は、Zの配置で前駆基(precursory group)を使用して、その後の合成でこの基を所望のZに変換することである。

40

50

## 【0096】

当業者は、上述した合成を改変して、異なる出発材料および代替的な試薬を使用して、所望の変換が得られることを理解するであろう。従って、本明細書に記載する合成および試薬は、全て限定しない実施形態として示す。

## 【0097】

化合物 a により表される材料は、市販されているか (Aldrich Chemical)、または文献に記載される手順に従い合成して得られる。

## 【0098】

化合物 b により表される化合物を調製する 1 つの手法としては、環式ケトンと置換型エノンとの間のロビンソン環化プロセス、その後の二重結合の飽和によるものがある。当業者は、他の方法も利用可能であることを容易に理解するであろう。相対立体化学および絶対立体化学は、プロセスにおいて制御できる。化合物 b の個別形態 (例えば、ジアステレオマーおよび鏡像異性体) は、立体制御反応により形成され得るか、または例えばクロマトグラフィー技術 (ジアステレオマー) および分割 (鏡像異性体) により分離され得る。

## 【0099】

化合物の分析

MCHR ポリペプチドの活性は、機能的、化学的および物理的效果を決定する様々な *in vitro* および *in vivo* アッセイを用いて評価できる (例えば、リガンド結合 (例えば、放射性リガンド結合)、二次メッセンジャー (例えば、cAMP、cGMP、IP<sub>3</sub>、DAG、または Ca<sup>2+</sup>) レベル、イオン流量、リン酸化レベル、変換レベル、神経伝達物質レベル等の測定)。さらに、このようなアッセイを使用して、MCHR の阻害剤およびアクチベーターをテストできる。スクリーニングアッセイを使用して、治療剤として使用できるモジュレーター (例えば、MCHR 活性のアンタゴニスト) を同定してもよい。

## 【0100】

MCHR 活性のモジュレーターは、組換え型または天然型のいずれかの MCHR ポリペプチドを上述したように使用してテストできる。タンパク質は、単離され、細胞中で発現され、細胞由来の膜において発現され、組織または動物で発現され得る (組換え型または天然型のいずれか)。例えば、腎臓細胞、肝臓細胞、結腸細胞、形質転換細胞、または膜が使用できる。モジュレーションは、本明細書に記載する *in vitro* または *in vivo* アッセイの 1 つを用いてテストする。シグナル伝達も、異種シグナル伝達ドメインに共有結合した受容体の細胞外ドメイン、または受容体の膜貫通および/もしくは細胞質ドメインに共有結合した異種細胞外ドメイン等のキメラ分子を用いて、可溶性または固体状態反応で *in vitro* で検査できる。遺伝子増幅も検査できる。さらに、目的のタンパク質のリガンド結合ドメインを可溶性または固体状態反応で *in vitro* で使用して、リガンド結合についてアッセイできる。

## 【0101】

MCHR、ドメインまたはキメラタンパク質へのリガンド結合は、溶液、固相に付着した二層膜、脂質単層膜、または小胞においてテストできる。モジュレーターの結合は、例えば、分光学的特徴 (例えば、蛍光、吸着、屈折率)、流体力学的 (例えば、形状)、クロマトグラフィー的、または溶解性的性質の変化を使用してテストできる。

## 【0102】

MCHR-G タンパク質相互作用は、例えば、MCHR への G タンパク質の結合の分析によっても検査され得るか、または MCHR からの放出が検査され得る。例えば、GTP の不在下において、アクチベーターは、G タンパク質 (全 3 サブユニット) と MCHR との密接な複合体の形成を生じる。この複合体は、上記したように様々な手法において検出され得る。このようなアッセイを改変して、阻害剤を検索し得る。一実施形態では、GTP の存在下でアクチベーターを MCHR および G タンパク質に付加し、密接な複合体を形成させ、その後、MCHR-G タンパク質複合体の解離を観察することにより阻害剤についてスクリーニングする。GTP の存在下では、G タンパク質のサブユニットが、他の 2 つの G タンパク質サブユニットから放たれることが、活性化の判断基準となる。

10

20

30

40

50

## 【0103】

そして、活性化または阻害されたGタンパク質は、タンパク質、酵素およびチャンネル等の下流エフェクターの性質を変化させる。古典的な例としては、視覚体系中のトランスデュースンによるcGMPホスホジエステラーゼの活性化、刺激性Gタンパク質によるアデニル酸シクラーゼ、Gqおよび他の同族Gタンパク質によるホスホリパーゼC、ならびにGiおよび他のGタンパク質による多様なチャンネルのモジュレーションがある。下流の結果は、ホスホリパーゼCによるジアシルグリセロールおよびIP3の生成、そして、IP3によるカルシウム流動等によっても検査できる。

## 【0104】

活性化MCHRは、受容体のC末端尾を(そして可能であれば他の部位も)リン酸化するキナーゼの基質となる。従って、アクチベーターは、標識GTPから受容体への<sup>32</sup>Pの移動を促進し、これはシンチレーションカウンターでアッセイできる。C末端尾のリン酸化により、アレスチン様タンパク質の結合を促進し、Gタンパク質の結合を妨害する。キナーゼ/アレスチン経路は、多くのGPCR受容体の脱感作において鍵となる役割を果たす。GPCRシグナル伝達およびシグナル伝達のアッセイ方法の全般的なレビューについては、例えば、Methods in Enzymology, vols. 237および238 (1994)ならびにvolume 96(1983); Bourneら, Nature 10:349:117-27 (1991); Bourneら, Nature 348:125-32 (1990); Pitcherら, Annu. Rev. Biochem. 67:653-92 (1998)を参照のこと。

## 【0105】

可能性のあるMCHR阻害剤またはアクチベーターで処置されるサンプルまたはアッセイを、テスト化合物を含まない対照サンプルと比較して、モジュレーションの程度を検査する。(アクチベーターまたは阻害剤により処理されていない)対照サンプルの相対MCHR活性値を100とする。対照に対するMCHR活性値が約90%、任意に50%、任意に25~0%である場合は、MCHRの阻害が得られている。対照に対するMCHR活性値が110%、任意に150%、200~500%、または1000~2000%の場合は、MCHRの活性化が得られている。

## 【0106】

イオン流量の変化は、MCHRを発現している細胞または膜の極性(すなわち、電位)の変化により評価され得る。細胞極性の変化を測定する手段の1つは、電圧クランプおよびパッチクランプ技術(例えば、「細胞付着」モード、「インサイド・アウト」モードおよび「全細胞」モード)で電流の変化を測定(そして、極性の変化を測定)することによるものである(例えば、Ackermanら, New Engl. J. Med. 336:1575-1595 (1997)を参照)。全細胞電流は、標準的な方法論を使用して都合良く測定される(例えば、Hamilら, Pflugers. Archiv. 391:85 (1981)を参照)。その他の公知のアッセイとしては、電圧感受性染料を用いた放射標識イオン流量アッセイおよび蛍光アッセイが挙げられる(例えば、Vestergaard-Bogindら, J. Membrane Biol. 88:67-75(1988); GonzalesおよびTsien, Chem. Biol. 4:269-277 (1997); Danielら, J. Pharmacol. Meth. 25:185-193 (1991); Holevinskyら, J. Membrane Biology 137:59-70 (1994)を参照)。一般的に、テストする化合物は、1 pM~100 mMの範囲にある。

## 【0107】

ポリペプチドの機能に対するテスト化合物の影響は、上述した任意のパラメーターを検査することにより測定され得る。MCHR活性を生じるあらゆる適切な生理学的変化が、本発明のポリペプチドに対するテスト化合物の影響を評価するために使用できる。無傷の細胞または動物を使用して機能的結果を決定する場合、伝達物質放出、ホルモン放出、既知および未特徴決定の遺伝子マーカーの両方の転写的变化(例えば、ノーザンブロット)、細胞成長またはpH変化等の細胞代謝の変化、およびCa<sup>2+</sup>、IP3またはcAMP等の細胞内二次メッセンジャーの変化等の様々な影響も測定できる。

## 【0108】

MCHRについての好ましいアッセイは、受容体活性を報告するためにイオンまたは電圧感受性染料を充填された細胞を含む。このような受容体の活性を測定するためのアッセイはまた、他のGタンパク質共役型受容体に対する既知のアゴニストおよびアンタゴニストを、

10

20

30

40

50

陰性または陽性対照として使用して、テストする化合物の活性を評価することもできる。モジュレーター性化合物(例えば、アゴニスト、アンタゴニスト)を同定するためのアッセイでは、細胞質におけるイオンのレベルまたは膜電圧の変化は、イオン感受性または膜電圧蛍光指示体をそれぞれ使用してモニターする。採用し得るイオン感受性指示体および電圧プローブとして挙げられるものとして、Molecular Probes 1997 Catalogに開示されるものがある。Gタンパク質共役型受容体については、G<sub>15</sub>およびG<sub>16</sub>等の無差別なGタンパク質を、選択したアッセイにおいて使用できる(Wilkieら, Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 88:10049-10053 (1991))。このような無差別なGタンパク質は、異種細胞におけるシグナル伝達経路に対する幅広い種類の受容体の共役を可能にする。

#### 【0109】

受容体活性化は、典型的に、その後の細胞内事象(例えば、IP<sub>3</sub>などの二次メッセンジャーの増加、そしてこれはカルシウムイオンの細胞内貯蓄を放出する)を開始する。一部のGタンパク質共役型受容体の活性化は、ホスファチジルイノシトールのホスホリパーゼC仲介型加水分解を介して、イノシトール三リン酸(IP<sub>3</sub>)の形成を促進する(BerridgeおよびIrvine, Nature 312:315-21 (1984))。そして、IP<sub>3</sub>は、細胞内カルシウムイオン貯蔵の放出を促進する。従って、細胞質カルシウムイオンレベルの変化、またはIP<sub>3</sub>等の二次メッセンジャーの変化を使用して、Gタンパク質共役型受容体機能を評価できる。このようなGタンパク質共役型受容体を発現する細胞は、細胞内貯蔵およびイオンチャネルの活性化の仲介の両方の結果、細胞質カルシウムレベルの増加を示し得、この場合、必ずしも必要ではないが、カルシウムを含まず、任意にEGTA等のキレート剤を補充された緩衝液においてこのようなアッセイを行うことで、内部貯蔵からのカルシウム放出により生じる蛍光応答を区別することが望ましくあり得る。

#### 【0110】

その他のアッセイは、活性化されると、アデニル酸シクラーゼ等の下流エフェクターを活性化または阻害することにより細胞内環状ヌクレオチド(例えば、cAMPまたはcGMP)のレベルの変化を生じる受容体の活性を決定することを伴い得る。環状ヌクレオチドゲート型(gated)イオンチャネル(例えば、cAMPまたはcGMPの結合による活性化の際に陽イオンに対して透過性の杆体(rod)光受容体細胞チャネルおよび嗅覚神経チャネル)がある(例えば、Altenhofenら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88:9868-9872 (1991)、ならびにDhallanら, Nature 347:184-187 (1990)を参照)。受容体の活性化により、環状ヌクレオチドレベルの低下が生じる場合、アッセイにおいて受容体活性化化合物を細胞に添加する前に、細胞内環状ヌクレオチドレベルを増加する剤(例えば、フォルスコリン(forskolin))に細胞を曝露することが好ましくあり得る。この種のアッセイ用の細胞は、環状ヌクレオチドゲート型イオンチャネルをコードするDNA、GPCRホスファターゼ、および活性化された場合に細胞質中の環状ヌクレオチドレベルの変化を生じる受容体(例えば、特定のグルタミン酸受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、ドーパミン受容体、セロトニン受容体等)をコードするDNAと共に、宿主細胞を同時形質転換することにより作製できる。

#### 【0111】

一実施形態では、細胞内cAMPまたはcGMPの変化は、イムノアッセイを用いて測定できる。OffermannsおよびSimon, J. Biol. Chem. 270:15175-15180 (1995)に記載の方法を使用して、cAMPのレベルを測定し得る。また、Felley-Boscoら, Am. J. Resp. Cell and Mol. Biol. 11:159-164 (1994)に記載の方法を使用して、cGMPのレベルを決定してもよい。さらに、cAMPおよび/またはcGMPを測定するためのアッセイキットが、米国特許第4,115,538号(参照により本明細書に援用する)に記載されている。別の実施形態では、米国特許第5,436,128号(参照により本明細書に援用する)に従って、ホスファチジルイノシトール(PI)加水分解を分析できる。

#### 【0112】

別の実施形態では、転写レベルを測定して、シグナル伝達に対するテスト化合物の影響を評価できる。目的のタンパク質を含む宿主細胞を、任意の相互作用を生じるのに十分な時間の間テスト化合物と接触させた後、遺伝子発現のレベルを測定する。このような相互作

10

20

30

40

50

用を生じる時間は、時間経過を計り、時間の関数として転写のレベルを測定すること等により、実験的に決定され得る。転写量は、当業者に公知の都合の良い任意の方法を使用することにより測定され得る。例えば、目的のタンパク質のmRNA発現はノーザンブロットにより検出され得るか、またはイムノアッセイを用いてそれらのポリペプチド生成物が同定され得る。あるいはまた、受容体遺伝子を用いた転写利用型アッセイを、米国特許第5,436,128号(参照により本明細書に援用する)に記載されるように使用してもよい。受容体遺伝子は、例えば、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、ホタルルシフェラーゼ、細菌ルシフェラーゼ、ガラクトシダーゼ、およびアルカリホスファターゼであり得る。さらに、目的のタンパク質を、緑色蛍光タンパク質等の二次レポーターへの付着を介して間接的レポーターとして使用できる(例えば、MistiliおよびSpector, *Nature Biotechnology* 15:961-964 (1997)を参照)。

10

#### 【0113】

次いで、転写量を、テスト化合物が不在である同じ細胞における転写量と比較するか、または目的のタンパク質を欠く実質的に同一の細胞における転写量と比較し得る。実質的に同一の細胞は、組換え細胞を調製したのと同じ(ただし、異種DNAの導入により改変されていない)細胞から誘導され得る。転写量のあらゆる差が、テスト化合物が、目的のタンパク質の活性をどうかして変化させたことを示す。

#### 【0114】

##### コンビナトリアルライブラリー

好適な一実施形態では、ハイスループットスクリーニング方法は、多数の可能性のある治療的化合物(可能性のあるモジュレーターまたはリガンド化合物)を含むコンビナトリアル化学またはペプチドライブラリーを得ることを伴う。次に、このような「コンビナトリアル化学ライブラリー」または「リガンドライブラリー」を、本明細書に記載するように1つ以上のアッセイでスクリーニングして、所望の特徴活性を示すライブラリーメンバー(特定の化学種またはサブクラス)を同定する。このように同定した化合物は、従来「リード化合物」としての役目を果たすか、またはそれ自体で潜在的なもしくは実際の治療薬として使用され得る。

20

#### 【0115】

コンビナトリアル化学ライブラリーは、試薬等の多数の化学「構成部分(building block)」を組み合わせることにより、化学合成または生物学的合成のいずれかにより作製される多様な化学化合物の集合である。例えば、ポリペプチドライブラリー等の線状コンビナトリアル化学ライブラリーは、化学構成要素(アミノ酸)のセットを、所与の化合物の長さ(すなわち、ポリペプチド化合物におけるアミノ酸数)についてあらゆる可能性のある手法で組み合わせることにより形成される。化学構成要素のこのようなコンビナトリアル混合により、何百万もの化学化合物が合成され得る。

30

#### 【0116】

コンビナトリアル化学ライブラリーの調製およびスクリーニングは、当業者に周知である。このようなコンビナトリアル化学ライブラリーとしては、ペプチドライブラリー(例えば、米国特許第5,010,175号、Furka, *Int. J. Pept. Prot. Res.* 37:487-493 (1991)、およびHoughtonら, *Nature* 354:84-88 (1991)を参照)が挙げられるがこれらに限定されない。化学多様性ライブラリーを作製するための他の化学物質も使用できる。このような化学物質としては、ペプトイド(例えば、PCR公報第W0 91/19735号)、コードされたペプチド(例えば、PCT公報第W0 93/20242号)、ランダムバイオオリゴマー(biooligomer)(例えば、PCT公報第W0 92/00091号)、ベンゾジアゼピン(例えば、米国特許第5,288,514号)、ヒダントイン、ベンゾジアゼピンおよびジペプチド等のダイバーソマー(diversomer)(Hobbsら, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90:6909-6913 (1993))、ビニルゴウス(vinylogous)ポリペプチド(Hagiharaら, *J. Amer. Chem. Soc.* 114:6568 (1992))、グルコース骨格(scaffolding)を有する非ペプチジルペプチド模倣体(Hirschmannら, *J. Amer. Chem. Soc.* 114:9217-9218 (1992))、小化合物ライブラリーの類似有機合成(Chenら, *J. Amer. Chem. Soc.* 116:2661 (1994))、オリゴカルバミン酸塩(Choら, *Science* 261:1303 (1993))、および/また

40

50

はホスホン酸ペプチジル(Campbellら, J. Org. Chem. 59:658 (1994))、核酸ライブラリー(Ausubel、BergerおよびSambrook、全て前掲)、ペプチド核酸ライブラリー(例えば、米国特許第5,539,083号を参照)、抗体ライブラリー(例えば、Vaughnら, Nature Biotechnology, 14(3):309-314 (1996)およびPCT/US96/10287を参照)、炭水化物ライブラリー(例えば、Liangら, Science, 274:1520-1522 (1996)および米国特許第5,593,853号を参照)、小有機分子ライブラリー(例えば、ペンゾジアゼピン、Baum C and EN, Jan 18, page 33 (1993); イソプレノイド、米国特許第5,569,588号; チアゾリジノンおよびメタチアザノン、米国特許第5,549,974号; ピロリジン、米国特許第5,525,735号および同第5,519,134号; モルホリノ(morpholino)化合物、米国特許第5,506,337号; ペンゾジアゼピン、同第5,288,514号等を参照)が挙げられるがこれらに限定されない。

10

#### 【0117】

コンビナトリアルライブラリーを作製するための装置は市販されている(例えば、357MPS、390 MPS、Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MAを参照)。さらに、多数のコンビナトリアルライブラリー自体が市販されている(例えば、ComGenex, Princeton, N.J., Tripos, Inc., St. Louis, MO, 3D Pharmaceuticals, Exton, PA, Mar tek Biosciences, Columbia, MD等を参照)。

#### 【0118】

##### ハイスループットスクリーニング

特定の化合物の存在、不在、定量または他の性質についてのハイスループットアッセイを使用して、多数の可能性のある治療化合物(可能性のあるモジュレーター化合物)を含むコンビナトリアルライブラリーをテストしてもよい。アッセイは、典型的に、アッセイステップを自動化し、任意の都合の良いソースから得た化合物をアッセイに供すること(典型的に、(例えば、ロボット式アッセイのマイクロタイタープレート上でのマイクロタイター形式で)同時に行う)により、大きな化学ライブラリーをスクリーニングするように設計される。好ましいアッセイは、MCHR活性の活性化または阻害を検出する。

20

#### 【0119】

本発明のハイスループットアッセイでは、数千もの異なるモジュレーターまたはリガンドを1日でスクリーニングすることが可能である。特に、マイクロタイタープレートのそれぞれのウェルを使用して、選択した可能性のあるモジュレーターに対して個別のアッセイを行うか、または、濃度もしくはインキュベーション時間効果を観察する場合には、5~10ウェルにつき単一のモジュレーターをテストすることができる。従って、単一の標準的マイクロタイタープレートは、約100(例えば、96)のモジュレーターをアッセイすることができる。1536のウェルプレートを使用する場合、単一のプレートは約100~約1500の異なる化合物を容易にアッセイできる。1日につき数枚の異なるプレートをアッセイすることが可能である; 本発明の集積システムを使用して、約6,000~20,000の異なる化合物についてのアッセイスクリーニングが可能である。

30

#### 【0120】

目的の分子は、固体状態成分に、共有結合または非共有結合を介して(例えば、タグを介して)、直接的または間接的に結合し得る。タグは、様々な成分のいずれであってもよい。一般的に、タグに結合する分子(タグバインダー)は固体支持体に固定され、タグ付けされた目的の分子(例えば、目的のシグナル伝達分子)は、タグとタグバインダーとの相互作用により固体支持体に付着する。

40

#### 【0121】

文献に詳しく記載されている既知の分子相互作用に基づいて、多数のタグおよびタグバインダーが使用できる。例えば、タグが、ビオチン、プロテインAまたはプロテインG等の天然型バインダーを有する場合、適切なタグバインダー(アビジン、ストレプトアビジン、ニュートラビジン、免疫グロブリンのFc領域等)と共に使用され得る。ビオチン等の天然型バインダーを有する分子の抗体も、幅広く利用可能であり、適切なタグバインダーである; SIGMA Immunochemicals 1998 catalogue (SIGMA, St. Louis MO)を参照。

50



## 【0122】

同様に、任意のハプテンまたは抗原化合物を、適切な抗体との組み合わせで使用して、タグ/タグバインダー対を形成できる。何千もの特異的な抗体が市販されており、多数のさらなる抗体が文献に記載されている。例えば、1つのよくある構成では、タグは第1の抗体で、タグバインダーは該第1の抗体を認識する第2の抗体である。抗体-抗原相互作用に加えて、受容体-リガンド相互作用も、タグおよびタグバインダー対として適している。例えば、細胞膜受容体のアゴニストとアンタゴニストを使用して、固定化可能なタグを形成し、部分対を捕捉できる。例えば、トランスフェリン、c-キット(c-kit)、ウイルス受容体リガンド、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、インターロイキン受容体、免疫グロブリン受容体および抗体、カドヘリンファミリー、インテグリンファミリー、なら

10

びにセレクチンファミリー等の細胞受容体-リガンド相互作用は全て本発明の方法において採用できる(例えば、PigottおよびPower, The Adhesion Molecule Facts Book I (1993)を参照)。同様に、毒素および毒(toxins and venoms)、ウイルスエピトープ、ホルモン(例えば、アヘン剤、ステロイド等)、細胞内受容体(例えば、ステロイド、甲状腺ホルモン、レチノイドおよびビタミンD等の様々な小さいリガンド; ペプチドの効果を仲介するもの)、薬剤、レクチン、糖、核酸(線状および環状ポリマー構成の両方)、オリゴ糖類、タンパク質、リン脂質、ならびに抗体は全て様々な細胞受容体と相互作用できる。

## 【0123】

ポリウレタン、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ尿素、ポリアミド、ポリエチレンイミン、硫化ポリアリーレン、ポリシロキサン、ポリイミドおよびポリ酢酸等の合成ポリ

20

マーも、適切なタグまたはタグバインダーを形成し得る。多くの他のタグ/タグバインダー対が、本明細書に記載するアッセイ系において有用であり、これはこの開示を見ることにより当業者に明らかである。

## 【0124】

ペプチド、ポリエーテル等の一般的なリンカーもタグとして作用し得、約5~200アミノ酸のポリ-gly配列等のポリペプチド配列が挙げられる。このようなフレキシブルリンカーは、当業者に公知である。例えば、ポリ(エチレングリコール)リンカーは、Shearwater Polymers, Inc. Huntsville, Alabamaから入手可能である。これらのリンカーは、任意にアミド結合、スルフヒドリル結合、またはヘテロ機能(heterofunctional)結合を有する。

## 【0125】

タグバインダーは、現在利用可能な様々な方法のいずれかを使用して固体基板に固定する。固体基板は、基板の全体または一部を、タグバインダーの一部と反応する化学基を表面に固定する化学試薬に曝露することにより、一般的に誘導されるか機能化される。例えば、長い鎖部分への付着に適した基としては、アミン、ヒドロキシル、チオールおよびカルボキシル基が挙げられる。アミノアルキルシランおよびヒドロキシアルキルシランを使用して、ガラス表面等の様々な表面を機能化させることができる。このような固相バイオポリマーアレイの構築は、文献に詳しく記載されている。例えば、Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2154 (1963)(例えばペプチドの固相合成を記載); Geysenら, J. Immun. Meth. 102:259-274 (1987)(ピン上の固相成分の合成を記載); FrankおよびDoring, Tetrahedron 44:6031-6040 (1988)(セルロースディスク上での様々なペプチド配列の合成を記載); Fodorら, Science, 251:767-777 (1991); Sheldonら, Clinical Chemistry 39(4):718-719 (1993); ならびにKozalら, Nature Medicine 2(7):753-759 (1996)(全て固体基板に固定されるバイオポリマーのアレイを記載)を参照。タグバインダーを基板に固定するための非化学的アプローチとしては、熱、UV照射による架橋等の他の一般的な方法が挙げられる。

30

40

## 【0126】

MCHR活性をモジュレートする化合物についてのさらに別のアッセイは、コンピュータ支援型薬剤設計を伴い、ここではコンピュータシステムを使用して、アミノ酸配列により符号化された構造情報に基づきMCHRの三次元構造を生成する。入力されたアミノ酸配列は、コンピュータプログラム内で予め確立されたアルゴリズムと直接的かつ動的に相互作用し

50

、タンパク質の二次、三次および四次構造モデルを産生する。次いで、タンパク質構造のモデルを検査して、例えばモジュレーターに結合する能力を有する構造の領域を同定する。次いで、これらの領域を使用して、タンパク質に結合するモジュレーターを同定する。

【0127】

アミノ酸配列は、目的のタンパク質の二次、三次および四次構造を形成するのに必要な情報を符号化する一次構造を示す。ソフトウェアは、一次配列に符号化された特定のパラメータを見て、構造モデルを生成する。これらのパラメータは、「エネルギー項(term)」と呼ばれ、静電電位、疎水性電位(hydrophobic potential)、溶剤利用可能表面、および水素結合を主に含む。二次エネルギー項は、ファン・デル・ワールス電位を含む。生物学的分子は、エネルギー項を累積的に最小限にする構造を形成する。従って、コンピュータプログラムは、一次構造またはアミノ酸配列により符号化されるこれらの項を使用して、二次構造モデルを作成する。

10

【0128】

次に、二次構造によりコードされるタンパク質の三次構造が、二次構造のエネルギー項に基づいて形成される。この時点で、ユーザは、タンパク質が膜結合であるかまたは可溶性であるか、身体におけるタンパク質の配置、および細胞におけるタンパク質の位置(例えば、細胞質、表面または核)等の追加の変数を入力できる。これらの変数を、二次構造のエネルギー項と共に使用して、三次構造のモデルを形成する。三次構造のモデリングにおいて、コンピュータプログラムは、二次構造の疎水性面同士、および二次構造の親水性面同士を合致させる。

20

【0129】

構造が生成されると、可能性のあるリガンド結合領域が、コンピュータシステムにより同定される。可能性のあるリガンドの三次元構造は、上述したように、アミノ酸もしくはヌクレオチド配列、または化合物の化学式を入力することにより生成される。次いで、可能性のあるリガンドの三次元構造を、GPCRタンパク質の三次元構造と比較して、GPCRに結合するリガンドを同定する。エネルギー項を使用してタンパク質とリガンドとの結合親和性を決定し、どのリガンドが、タンパク質に対する結合の可能性が高いかを決定する。

【0130】

以下の実施例は、例示のためのみ提示するものであり、限定するものではない。当業者は、変化または改変されても本質的に同様の結果を生じる様々な決定的でないパラメータを容易に認知するであろう。

30

【実施例】

【0131】

以下で使用する試薬および溶媒は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)等の商業的ソースから得ることができる。<sup>1</sup>H-NMRスペクトラムは、Varian Gemini 400 MHz NMR分析計上で記録した。有意なピークは以下の順で表した：多重度(s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項；br s、幅広一重項(broad singlet))、結合定数はヘルツ(Hz)、およびプロトンの数。電子イオン化(EI)質量スペクトルは、Hewlett Packard 5989A質量分析計上で記録した。質量分析結果は、質量対電荷の比率、そしてその後(括弧内に)各イオンの相対存在量を記して報告する。単一のm/e値を、最も一般的な原子同位体を含むM+H(またはM-Hと記載)イオンについて報告する。全ての場合において、同位体パターンは、予想される式に対応する。エレクトロスプレーイオン化(ESI)質量分析は、HP1100 HPLCをサンプル送達に用いて、Hewlett-Packard 1100 MSDエレクトロスプレー質量分析計上で行った。通常、被分析物を0.1 mg/mLでメタノールに溶解し、1マイクロリットルを送達溶媒と共に質量分析計に注入し、これは100~1500ダルトンを走査した。全ての化合物が、1%酢酸を送達溶媒として1:1アセトニトリル/水を用いて、正のESIモードで分析できた。以下に提供する化合物は、アセトニトリル/水に入った2 mM NH<sub>4</sub>OAcを送達溶媒として用いて、負のESIモードでも分析できた。分析的HPLC分析を、Shiseido Co., Japan製のC18逆相カラム(4.6 mm x 150 mm)を装備したHewlett-Packardシリーズ1050システム上で行った。様々なパーセンテージのアセトニトリルおよび水(それぞれ

40

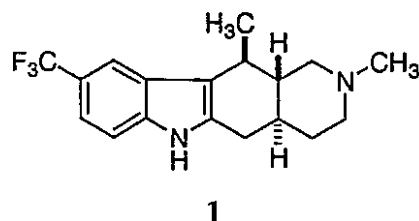
50

に0.1%トリフルオロ酢酸を添加)を移動相として用いて勾配溶出を行った。最適純度分析も、Chiral Technologyから購入したキラルHPLCカラム(ChiralPak AD, 4.6 mm×150 mm)を装備したHewlett-Packardシリーズ1050システム上で行った。0.1%ジエチルアミンを含むイソプロパノール(3%)およびヘキサン(97%)を移動相として使用した。

【0132】

#### 実施例 1

【化26】



10

【0133】

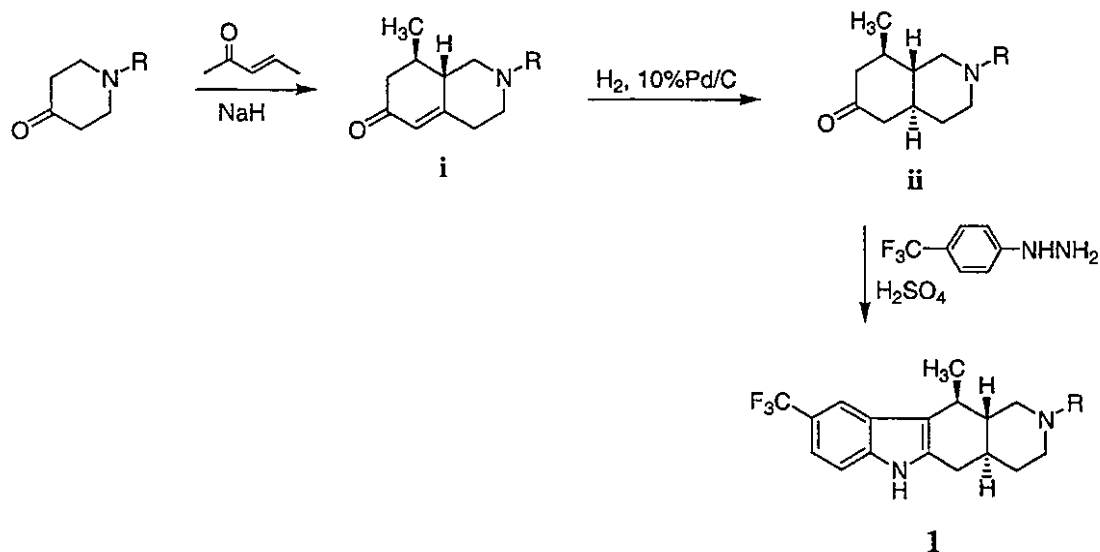
化合物1を、スキーム2に従って3段階で合成した(Acta. Chem. Scand. B, 34, 1980, 136)。エーテル(200 mL)に入ったNaH(2.44 g, 61 mmol、60%鉱油に含まれる)の室温混合液に、1-メチル-4-ピペリドン(7.38 mL、60 mmol)を注射器で添加した。1時間室温にて攪拌した後、反応混合液を0℃まで冷却した。3-ペンテン-2-オン(5.00 g、60 mmol、30%メシチルオキシドを含む)を、反応混合液に注射器で添加した。混合液を0℃にて一晩維持した。反応混合液を、水性NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、塩水(brine)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ロータリーエバポレータで濃縮し、0~20%濃度のアンモニアと混合した10~50% MeOH/EtOAcの勾配溶出液を用いたシリカゲル上でのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、黄みがかった油(2.66 g)としてエノン i (ここで、Rはメチル基)を産生した。

20

【0134】

#### スキーム 2

【化27】



30

40

【0135】

エノン i (2.60 g、14.52 mmol)を、EtOH(100 mL)に入った10% Pd/C(0.300 g)と、バルーンH<sub>2</sub>(balloon H<sub>2</sub>)下で2.5日間攪拌した。反応混合液を濾過した。濾過液を回収し、ロータリーエバポレータにより濃縮し、0~20%濃度のアンモニアと混合した20~40% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配溶出液を用いたシリカゲル上でのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、黄みがかった固体(1.955 g)として対応するケトン ii を産生した。

【0136】

50

ケトン **11** (0.073 g、0.4 mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニルヒドラジン (0.070 g、0.4 mmol)、濃縮 (conc.)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 滴)、および MeOH (2 mL) の混合液を室温にて一晩攪拌した。 $\text{H}_2\text{SO}_4$  をさらに 2 滴添加し、密封バイアル中で 2 時間混合液を 80 °C まで加熱した。混合液を室温まで冷却し、水性  $\text{NaHCO}_3$  で塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮させ、0~15% 濃度のアンモニアと混合した 20~50% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶出液を用いたシリカゲル上でのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、ピンクの固体 (0.095 g) として化合物 **1** を産生した。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.38 (m, 3H), 1.36 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H)。MS (ES): 323  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0137】

あるいはまた、化合物 **1** は、エノン **1** の分解を行うことにより鏡像選択的に調製できる。エノン **1** (ここで、R は水素) を分解するための一般的な手順を以下に記載する。

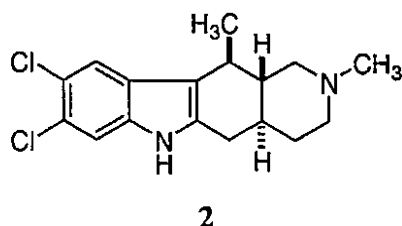
【0138】

95% エタノール (150 mL) に入ったラセミイソキノリノン (isoquinolinone) 遊離塩基 **1** (60.8 g、0.239 mol) の攪拌済み熱溶液に、熱エタノール (100 mL) に入ったジ-*O*-*p*-トルオイル-L-酒石酸 (92.1 g、0.124 mol) の溶液を添加した。しばらくすると、溶解性の低い方のジアステレオマー塩が沈殿した。混合液を、熱湯浴 (80 °C) 中で緩やかに攪拌しながら 1 時間加熱して、いくらかの溶媒を逃がした。混合液を室温までゆっくりと数時間かけて冷却させた。沈殿物 (52.9 g) を濾過により回収し、95% 熱エタノール (150 mL) で粉碎し、冷却後濾過により回収した。回収した固体塩を、100 mL 95% エタノール (熱い) で粉碎し、冷却後、固体を濾過により再度回収した。水性  $\text{NaHCO}_3$  での中和化および AcOEt での抽出の後、遊離塩基 (22.3 g、0.087 mol) を得た。分解した生成物の光学純度を、キラル HPLC 分析により、96% ee まで測定した。

【0139】

## 実施例 2

【化 28】



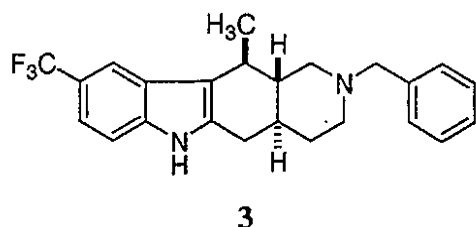
【0140】

実施例 1 に従って、ケトン **11** (スキーム 2) (ここで、R はメチル基) (0.063 g、0.35 mmol)、および 3,4-ジクロロフェニルヒドラジン (0.960 g、0.45 mmol) から出発して、表記化合物を合成した。環化は、80 °C にて 5 時間で終了した。0~15% 濃度のアンモニアと混合した 20~50% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配溶出液を用いたフラッシュクロマトグラフィー、その後逆相 HPLC により精製を行い、黄みがかった固体 (0.007 g) として化合物 **2** を産出した。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.07 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.33 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.80 (m, 1H)。MS (ES): 323  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0141】

## 実施例 3

【化 29】



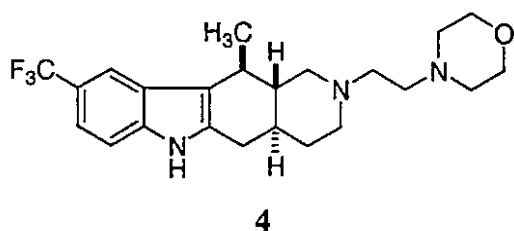
## 【 0 1 4 2 】

実施例 1 に従って、1-ベンジルピペリジン-4-オンを出発材料として使用して、化合物 3  
 を合成した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 11.2 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (bs, 5H), 3.59 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 15, 2 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 3 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 15, 8 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 5 Hz, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.46 (bs, 2H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。MS(ES): 399 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 4 3 】

## 実施例 4

## 【 化 3 0 】



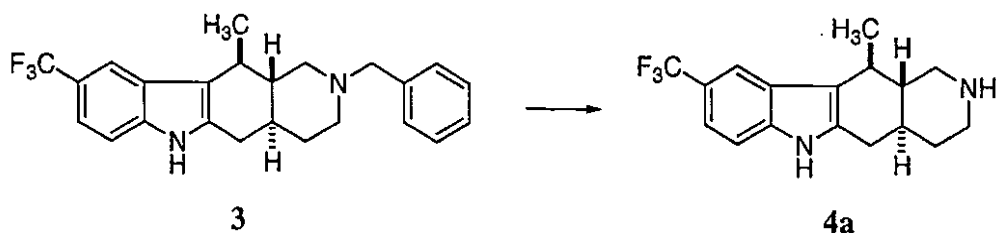
## 【 0 1 4 4 】

以下のように、2 段階で、化合物 3 から化合物 4 を調製した。

## 【 0 1 4 5 】

## スキーム 3

## 【 化 3 1 】



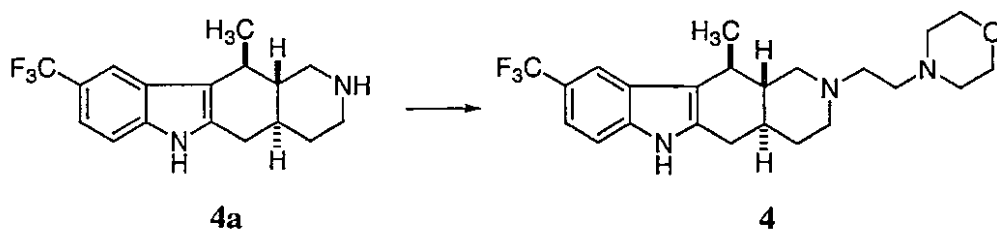
## 【 0 1 4 6 】

ステップ A . 化合物 3 (3.80 g, 9.55 mmol)、HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (3.03 g, 48 mmol)、10% Pd/C (0.380 g)、および MeOH (150 mL) の混合液を、7 時間環流させた。反応混合液を、室温まで冷却し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> で塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮させ、0 ~ 15% 濃度のアンモニアと混合した 20 ~ 50% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の勾配溶出液を用いたシリカゲル上でのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、黄みがかった固体 (2.50 g) として対応する遊離アミン (4 a) を産生した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.2 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H)。MS(ES): 309 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 4 7 】

## スキーム 4

## 【 化 3 2 】



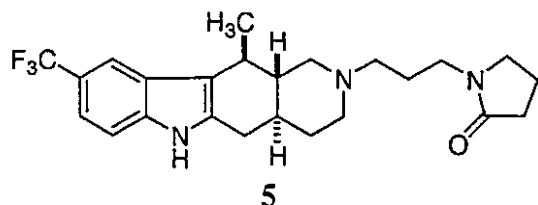
## 【 0 1 4 8 】

ステップ B . ステップ A の生成物 ( 4 a ) (1.52 g、4.94 mmol) を、アセトン (50 mL) に入った、N-2-塩酸クロロエチルモルホリン (0.964 g、5.19 mmol)、NaI (0.22 g、1.48 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (1.03 g、12.5 mmol) で、環流温度にて 15 時間処置した。反応混合液を、水性 NaHCO<sub>3</sub> に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮させ、0 ~ 15% 濃度のアンモニアと混合した 20 ~ 50% MeOH / EtOAc の勾配溶出液を用いたシリカゲル上でのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、黄みがかった固体 (0.68 g) として化合物 4 を産生した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79 (bs, 4H), 2.90 (bs, 1H), 2.75 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 2.45 (m, 8H), 2.38 (bs, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H)。MS (ES): 422 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 4 9 】

## 実施例 5

## 【 化 3 3 】



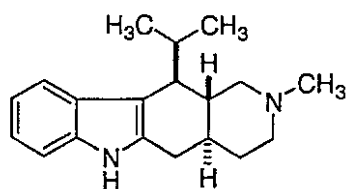
## 【 0 1 5 0 】

実施例 4 のステップ A で得た二次アミン ( 4 a ) (0.040 g、0.13 mmol) を、2-(3-クロロプロピル)ピロリジノン (0.100 g、0.62 mmol)、NaI (0.010 g、0.07 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (0.080 g、0.095 mmol)、DMF (1 mL)、および MeOH (1 mL) で、密封バイアル中で 90 ° にて 5 時間処置した。反応混合液を、水性 NaHCO<sub>3</sub> に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮させ、0 ~ 15% 濃度のアンモニアと混合した 20 ~ 50% MeOH / EtOAc の勾配溶出液を用いたシリカゲル上でのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、黄みがかった固体 (0.017 g) として標的化合物を産生した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.18 ~ 3.40 (m, 8H), 2.91 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (m, 1H)。MS (ES): 434 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 5 1 】

## 実施例 6

## 【 化 3 4 】



6

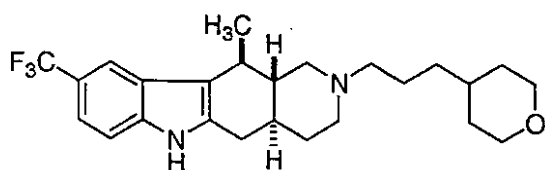
【 0 1 5 2 】

実施例 1 に従い、3-ペンテン-2-オンを5-メチル3-ヘキセン-2-オンに置換して、化合物 6 を合成した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 10.68 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.27 (m, 5H), 1.97 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.91 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。MS(ES): 283 [M + H]<sup>+</sup>。

【 0 1 5 3 】

### 实施例 10

## 【化 3 5】



10

【 0 1 5 4 】

実施例 5 に記載した手順に従い、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン-2-オンを3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピルトシレートに置換して、化合物 10 を合成した。10・HCl の  $^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.79 (s), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 11$ , 3.7 Hz, 2H), 3.88 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.66 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.42 (td,  $J = 12.0$ , 1.7 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (dd,  $J = 16.0$ , 4.5 Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 16.2$ , 11.4 Hz, 1H), 2.20 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.74 (q,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.50 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.37 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.30 (qd,  $J = 12.1$ , 4.3 Hz, 2H)。MS(ES): 435  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 1 5 5 】

3-(テトラヒドロピラン(tetrahydropyan)-4-イル)プロピルトシレートは、以下の手順またはその変形版を用いて都合良く調製できる。

【 0 1 5 6 】

テトラヒドロピラン-4-イルメタノールは、ボランでのテトラヒドロピラン-4-カルボン酸の還元、または $\text{LiAlH}_4$ でのメチルテトラヒドロピラン-4-イルカルボン酸塩の還元により得た。

【 0 1 5 7 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mL)に入れたテトラヒドロピラン-4-イルメタノール(10 g、86.2 mmol)の溶液に、p-塩化トルエンスルホニル(17.26 g、90.5 mmol)、トリエチルアミン(9.58 g、94.8 mmol)およびDMAP(0.527 g、4.31 mmol)を添加した。混合液を、室温にて16時間攪拌した。希釈水性NaHCO<sub>3</sub>を添加し、層を分離させた。有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、固体のテトラヒドロピラン-4-イルメチルトシレートを得た。

【 0 1 5 8 】

氷水浴中で冷却した無水エーテルに入ったCuBr (22.8 g、158.9 mmol)の懸濁液に、臭化ア 50

リルマグネシウムの溶液(エーテル中に1M、328 mL、318 mmol)を添加し、その後、エーテル(200 mL)に入ったテトラヒドロピラン-4-イルメチルトシレートの溶液およびTHF(100 mL)を添加した。混合液を、0 にて4時間激しく攪拌した(追加のグリニャール試薬を添加して、反応を完全にするために促進してもよい)。飽和水性NH<sub>4</sub>Clをゆっくり加えて、反応液を静めた(quench)。混合液を、セライトパッドに通して濾過し、エーテルで濯いだ。二層の濾過液を分離し、水性層をエーテルで抽出した。合わせられた有機層を、飽和NaHCO<sub>3</sub>および塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過および揮発性溶媒の注意深い除去の後、残留物質を、僅かに減圧した中で蒸留させて、無色の油(15 g)として対応するオレフィンを得た。

【0159】

10

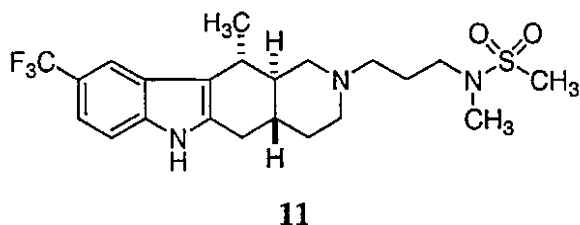
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(210 mL)に入ったオレフィン(15 g、107 mmol)の溶液を、ドライアイス-アセトン浴中で冷却した。TLCで判断して出発材料が完全に消えるまで、溶液中にオゾンを泡立たせた。反応混合液に窒素の流れを数分間流して、過剰なオゾンを追い出した。反応混合液を、エタノール(100 mL)で希釈した。NaBH<sub>4</sub>(14.2 g、375 mmol)を反応混合液に添加し、温度を0 まで上昇させている間に攪拌を続けた。反応終了後、水を添加した。標準的な水相後処理(aqueous work-up)の後、無色の油(15 g)として対応するアルコールが得られた。アルコールを、塩基(例えば、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に入ったトリエチルアミン)の存在下で塩化トシルを用いた処置により、3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピルトシレートに変化した。

【0160】

20

#### 実施例 1 1

【化36】



30

【0161】

実施例 5 に記載した手順に従い、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン-2-オンをN-(3-メタンスルホニルオキシ-プロピル)-N-メチル-メタンスルホンアミドに置換して、化合物 1 1 を合成した。エーテルに入った1N HClを、酢酸エチルに入った生成物の溶液に添加することにより、対応するHCl塩を調製した。HCl塩を濃縮により沈降させた。1 1 · HClの<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 11.8 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.16 (bs, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 4H), 1.99 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.56 (bs, 2H), 1.30 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS(ES): 458 [M + H]<sup>+</sup>。

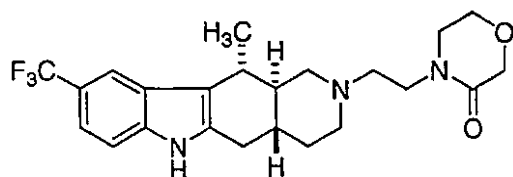
40

【0162】

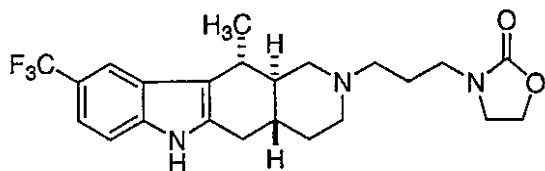
#### 実施例 1 2

【化37】

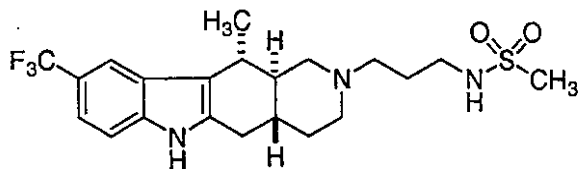


**12****【 0 1 6 3 】**

実施例 5 に記載した手順に従い、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン-2-オンを4-(2-クロロ-10  
-エチル)-モルホリン-3-オンに置換して、化合物 1 2 を合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11  
.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02  
(s, 2H), 3.81 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.42 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.75 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.91 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H)。MS(ES) 436 [M + H]<sup>+</sup>。

**【 0 1 6 4 】****実施例 1 3****【 化 3 8 】****13****【 0 1 6 5 】**

実施例 5 に記載した手順に従い、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン-2-オンを3-(3-クロロ-30  
-プロピル)-オキサゾリジン-2-オンに置換して、化合物 1 3 を合成した。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMS  
O) 11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H)  
, 4.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.24 (t, J = 12  
Hz, 1H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 7.0 Hz, 1  
H), 2.39 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H)  
, 1.40 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.25 (m, 1H)。MS(ES): 436 [M + H]<sup>+</sup>。

**【 0 1 6 6 】****実施例 1 4****【 化 3 9 】****14****【 0 1 6 7 】**

以下のように、3 段階で、化合物 4 a から化合物 1 4 を調製した。

**【 0 1 6 8 】**

**ステップ A** . DMF(50 mL)に入った、化合物 4 a (5.5 g, 17.6 mmol)、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド(5.5 g, 20.5 mmol)、重炭酸ナトリウム(5.0 g, 63.1 mmol)、およびヨウ化ナトリウム(0.50 g, 3.33 mmol)の混合液を、90 にて一晩加熱した。反応混合液を

10

20

30

40

50

酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、40:1:0.1の容量比のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OHからなる溶媒系で溶出するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望のフタルイミド中間体を得た。

【0169】

ステップB．ステップAで得た生成物をエタノール(75 mL)に溶解し、ヒドラジーン水和物(hydrazine monohydrate)(15 mL)で環流温度にて(at reflux)一晩処理した。室温まで冷却する際に、濾過により沈殿物を除去し、濾過液を濃縮させ、10:1:0.1の容量比のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OHで溶出する、シリカゲル上でのフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製し、対応するアミンを得た。

10

【0170】

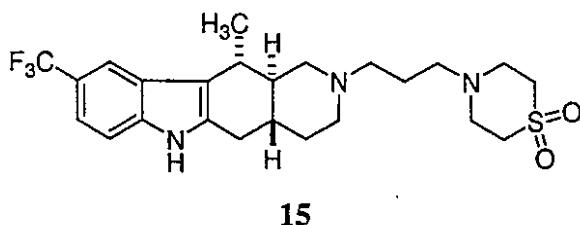
ステップC．ステップBで得たアミン化合物のサンプルを、トリエチルアミン等の三次アミン塩基の存在下で、塩化メタンスルホニルで処置することにより、化合物14を調製した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (bs, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.78 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (, 1H)。MS(ES) 444 [M + H]<sup>+</sup>。

【0171】

#### 実施例15

【化40】

20



【0172】

実施例14のステップBで得たアミンのサンプルを、エタノールに入ったビニルスルホンで、環流温度にて30分間処置して、化合物15を合成した。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.08 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.78 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H)。MS(ES): 484 [M + H]<sup>+</sup>。

30

【0173】

#### 実施例16

本発明の化合物のMCHRモジュレート活性は、上述したin vitroおよびin vivoアッセイ方法を用いて評価できる。

【0174】

in vitro方法の例としては、蛍光画像化プレートリーダー(FLIPR)機能アッセイ(例えば、G Protein-Coupled Receptors (1999) pp. 105-108 (T. Haga, G. Bernstein編) CRC Press; Lemboら (1999) Nature Cell Biol. 1:267-271; Saitoら (1999) Nature 400:265-269; Woodら (2000) Eur. J. Pharmacol. 396:1-8、およびMillerら (1999) J. Biomol. Screen. 4:249-258を参照)、ならびに放射リガンド結合アッセイ(例えば、Receptor Binding Techniques (1999) pp. 37-47 (M. Keen編) Humana Press; Buckleyら (1989) Mol. Pharmacol. 35:469-476; Miharaら (1994) J. Pharmacol. Exp. Ther. 268:1122-1128; Newmanら (2000) Eur. J. Pharmacol. 397:255-262、およびAudinotら (2001) Br. J. Pharmacol. 133:371-178を参照)が挙げられる。

40

【0175】

例示の化合物は、MCHR1モジュレート活性を示した。

50

## 【 0 1 7 6 】

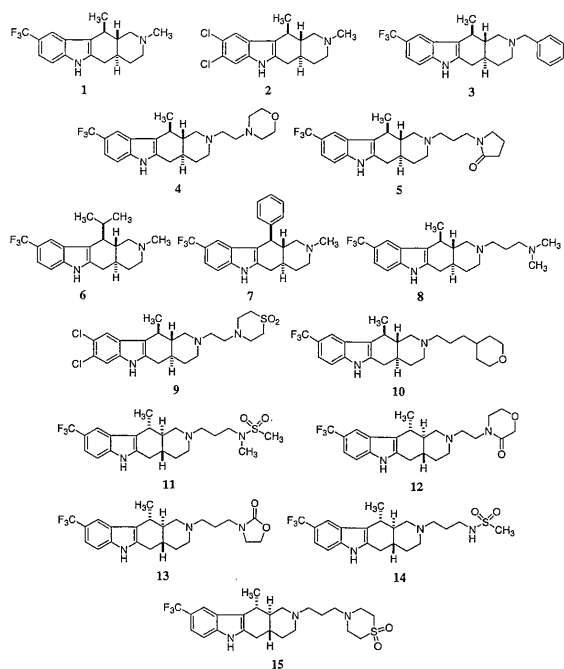
本明細書で引用する全ての文献および特許出願を参照により援用し、これは、個々の文献または特許出願を特定かつ個別に参照により援用すると示すのと等しい。上記発明は、理解を明瞭にするために例示および実施例としていくらか詳細に記載してきたが、本発明の教示を考慮して、当業者には、添付の請求の範囲の思想または範囲から逸脱することなく、特定の変化および改変を行うことができることが容易に理解できるであろう。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 1 7 7 】

【 図 1 】 式 I の例示の化合物の構造を示す。

## 【 図 1 】



## 【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  
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/089729 A2

(51) International Patent Classification: A61K  
(21) International Application Number: PCT/US02/13856  
(22) International Filing Date: 3 May 2002 (03.05.2002)  
(25) Filing Language: English  
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/288,665 4 May 2001 (04.05.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): TULARIK INC. [US/US]; Two Corporate Drive, So. San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Xiaoqi

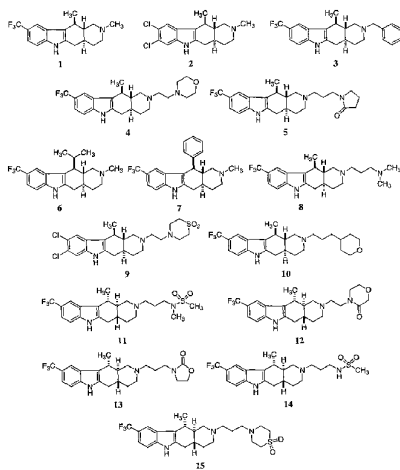
[CN/US]; 640 Hobart Avenue, San Mateo, CA 94402 (US). **DAI, Kang** [US/US]; 535 Pierce Street, Apt. 1117, Albany, CA 94706 (US). **FAN, Pingchen** [CN/US]; 845 Mowry Avenue, Apt. 126, Fremont, CA 94536 (US). **HUANG, Shugui** [CN/US]; 233 San Luis Avenue, #4, San Bruno, CA 94066 (US). **LI, Leping** [CN/US]; 2100 Davis Drive, Burlingame, CA 94010 (US). **MIHALIC, Jeffrey, Thomas** [US/US]; 300 3rd Road #523, San Francisco, CA 94107 (US).

(74) Agents: SMITH, Christopher, J. et al.; Tularik Inc., Two Corporate Drive, So. San Francisco, CA 94080 (US).

(81) Designated States (national): 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, GH, GM, GR, HT, HU, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG.

[Continued on next page]

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS



(57) Abstract: Compounds, compositions and methods are provided that are useful in the treatment and/or prevention of a condition or disorder mediated by a G-protein coupled receptor. In particular, the compounds of the invention are useful in the treatment and/or prevention of eating disorders, obesity, anxiety disorders and mood disorders.

WO 02/089729 A2

WO 02/089729 A2 

SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**Declaration under Rule 4.17:**  
— of inventorship (Rule 4.17(vi)) for US only

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

**Published:**  
without international search report and to be republished  
upon receipt of that 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.

WO 02/089729

PCT/US02/13856

**FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS****FIELD OF THE INVENTION**

5

The present invention relates to compounds and compositions useful in the treatment of conditions and disorders associated with eating behavior, energy homeostasis and anxiety.

10

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

G-protein coupled receptors play important roles in diverse signaling processes, including those involved with sensory and hormonal signal transduction.

15 Eating disorders, which represent a major health concern throughout the world, have been linked to GPCR regulation. On the one hand, disorders such as obesity, the excess deposition of fat in the subcutaneous tissues, manifest themselves by an increase in body weight. Individuals who are obese often have, or are susceptible to, medical abnormalities including respiratory difficulties, cardiovascular disease, diabetes and  
20 hypertension. On the other hand, disorders like cachexia, the general lack of nutrition and wasting associated with chronic disease and/or emotional disturbance, are associated with a decrease in body weight.

The neuropeptide melanin-concentrating hormone (MCH), a cyclic hypothalamic peptide involved in the regulation of several functions in the brain, has  
25 previously been found to be a major regulator of eating behavior and energy homeostasis. It has previously been determined that MCH is the natural ligand for the 353-amino acid orphan G-protein-coupled-receptor (GPCR) termed SLC-1 (also known as GPR24). Subsequent to this determination, SLC-1, which is sequentially homologous to the somatostatin receptors, is frequently referred to as melanin-  
30 concentrating hormone receptor (MCH receptor, MCHR or MCHR1) (*see Chambers et al., Nature 400:261-65 (1999); Saito et al., Nature 400:265-69 (1999); and Saito et al., TEM 11(8):299-303 (2000).*

WO 02/089729

PCT/US02/13856

Compelling evidence exists that MCH is involved in regulation of eating behavior. First, intracerebral administration of MCH in rats resulted in stimulation of feeding. Next, mRNA corresponding to the MCH precursor is up-regulated in the hypothalamus of genetically obese mice and of fasted animals. Finally, mice deficient in MCH are leaner and have a decreased food intake relative to normal mice. MCH is believed to exert its activity by binding to MCHR, resulting in the mobilization of intracellular calcium and a concomitant reduction in cAMP levels (*see* Chambers *et al.*, *Nature* 400:261-65 (1999); Shimada *et al.* *Nature* 396:670-74 (1998)). MCH also activates inwardly rectifying potassium channels, and MCHR has been found to interact with both Gai protein and Gq protein (Saito *et al.*, *TEM* 11(8):299-303 (2000)). Moreover, analysis of the tissue localization of MCHR indicates that it is expressed in those regions of the brain involved in olfactory learning and reinforcement. The cumulative data suggest that modulators of MCHR should have an effect on neuronal regulation of food intake (*see* Saito *et al.*, *Nature* 400:265-69 (1999)).

MCH has been shown to modulate behaviors other than feeding, such as anxiety (Gonzales *et al.* (1996) *Peptides* 17:171-177; Monzon *et al.* (1999) *Physiol. Behav.* 67:813-817).

The identification of MCHR modulators is useful for the study of physiological processes mediated by MCHR and the development of therapeutic agents for the treatment of conditions and disorders associated with weight regulation, learning, anxiety and other neuronal-related functions.

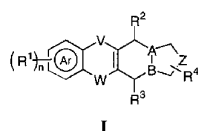
#### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides fused heterocyclic compounds and compositions, and methods of use thereof to treat or prevent conditions and disorders mediated by MCHR. In particular, the present invention provides compounds, compositions and methods for treating conditions and disorders associated with eating behavior, energy homeostasis and anxiety.

The compounds of the invention have the formula (I):

WO 02/089729

PCT/US02/13856



wherein

- A and B are independently selected from the group consisting of CR<sup>1</sup> and N, wherein R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> and -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;
- V is selected from the group consisting of a bond, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;
- W is selected from the group consisting of -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;
- Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl, arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;
- each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, aryl, arylalkyl, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>, wherein R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;
- R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, -OR<sup>1</sup>, -O-, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;
- R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;
- R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered ring containing from one to three heteroatoms;
- R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;



WO 02/089729

PCT/US02/13856

$R^9$  is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;

the subscript m is an integer from 1 to 2;

the subscript n is an integer from 0 to 8; and



represents a single or fused aryl or heteroaryl ring;

5 with the proviso that  $R_2$  is not hydrogen when



is benzene, A and B are both CH, V is a bond, W is -N(R<sup>1</sup>)- and Z is -NR-CH<sub>2</sub>-.

The compounds provided in the above formula are meant to include all pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

Other objects, features and advantages of the present invention will

10 become apparent to those skilled in the art from the following description and claims.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

15 FIG. 1 provides the structures of exemplary compounds of formula I.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

##### 20 Abbreviations and Definitions

The abbreviations used herein are conventional, unless otherwise defined.

25 The term "MCHR" refers to the melanin-concentrating hormone receptor protein 1 (MCHR1), unless otherwise stated.

The terms "treat", "treating" and "treatment" refer to a method of alleviating or abrogating a disease and/or its attendant symptoms.

30 The terms "prevent", "preventing" and "prevention" refer to a method of decreasing the probability or eliminating the possibility that a disease will be contracted.

WO 02/089729

PCT/US02/13856

As used herein, the term "MCHR-mediated condition or disorder" and the like refers to a condition or disorder characterized by inappropriate, *e.g.*, less than or greater than normal, MCHR activity. An MCHR-mediated condition or disorder may be completely or partially mediated by inappropriate MCHR activity. However, 5 an MCHR-mediated condition or disorder is one in which modulation of MCHR results in some effect on the underlying condition or disease (*e.g.*, an MCHR antagonist results in some improvement in patient well-being in at least some patients). Exemplary MCHR-mediated conditions and disorders include obesity, eating disorders and other behavioral disorders, such as anxiety disorders and mood disorders.

10 The term "therapeutically effective amount" refers to that amount of the compound being administered sufficient to prevent development of or alleviate to some extent one or more of the symptoms of the condition or disorder being treated.

As used herein, the term "obesity" refers to the excessive accumulation of body fat. Obesity may have genetic, environmental (*e.g.*, expending less energy than 15 is consumed) and regulatory determinants. Cardiovascular disorders, lipid disorders and metabolic disorders, such as hypertension, hyperlipidemia, coronary artery disease and diabetes, are commonly associated with obesity.

As used herein, the terms "eating disorder", "feeding disorder" and the like refer to an emotional and/or behavioral disturbance associated with an excessive 20 decrease in body weight and/or inappropriate efforts to avoid weight gain, *e.g.*, fasting, self-induced vomiting, laxative or diuretic abuse. Depression is commonly associated with eating disorders. Exemplary eating disorders include anorexia nervosa and bulimia.

As used herein, the term "anxiety disorder" refers to an emotional and/or 25 behavioral disturbance characterized by persistent and pervasive worry or restlessness, tension or irritability about, *e.g.*, health, work, money or family, for no clear reason. An anxiety disorder may be accompanied by tachycardia or dyspnea. Exemplary anxiety disorders include anxiety, generalized anxiety disorder, panic attacks, panic disorder and obsessive-compulsive disorder (OCD).

30 As used herein, the term "mood disorder" refers to an emotional and/or behavioral disturbance characterized by persistent and pervasive bouts of euphoria and/or depression. Exemplary mood disorders include depression and bipolar

WO 02/089729

PCT/US02/13856

disorders. Anxiety is frequently associated with mood disorders, such as depression.

The term "modulate" refers to the ability of a compound to increase or decrease the function, or activity, of MCHR. Modulation, as described herein, includes the inhibition or activation of MCHR, either directly or indirectly. Inhibitors are compounds that, *e.g.*, bind to, partially or totally block stimulation, decrease, prevent, delay activation, inactivate, desensitize, or down-regulate signal transduction, *e.g.*, antagonists. Activators are compounds that, *e.g.*, bind to, stimulate, increase, open, activate, facilitate, enhance activation, sensitize or up-regulate signal transduction, *e.g.*, agonists.

- 10 The term "alkyl", by itself or as part of another substituent, means, unless otherwise stated, a straight or branched chain, or cyclic hydrocarbon radical, or combination thereof, which may be fully saturated, mono- or polyunsaturated and can include di- and multi-valent radicals, having the number of carbon atoms designated (*i.e.*, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> means one to ten carbons). Examples of saturated hydrocarbon radicals
- 15 include groups such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-butyl, cyclohexyl, (cyclohexyl)methyl, cyclopropylmethyl, homologs and isomers of, for example, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, and the like. An unsaturated alkyl group is one having one or more double bonds or triple bonds. Examples of unsaturated alkyl groups include vinyl, 2-propenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-
- 20 (butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), ethynyl, 1- and 3-propynyl, 3-butynyl, and the higher homologs and isomers. The term "alkyl," unless otherwise noted, is also meant to include those derivatives of alkyl defined in more detail below as "heteroalkyl," "cycloalkyl" and "alkylene." The term "alkylene" by itself or as part of another substituent means a divalent radical derived from an alkane, as exemplified
- 25 by -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Typically, an alkyl group will have from 1 to 24 carbon atoms, with those groups having 10 or fewer carbon atoms being preferred in the present invention. A "lower alkyl" or "lower alkylene" is a shorter chain alkyl or alkylene group, generally having eight or fewer carbon atoms.

- The term "heteroalkyl," by itself or in combination with another term,
- 30 means, unless otherwise stated, a stable straight or branched chain, or cyclic hydrocarbon radical, or combinations thereof, consisting of the stated number of carbon atoms and from one to three heteroatoms selected from the group consisting of O, N, Si

WO 02/089729

PCT/US02/13856

- and S, and wherein the nitrogen and sulfur atoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized. The heteroatom(s) O, N and S may be placed at any interior position of the heteroalkyl group. The heteroatom Si may be placed at any position of the heteroalkyl group, including the position at which the alkyl group is attached to the remainder of the molecule. Examples include -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, and -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>. Up to two heteroatoms may be consecutive, such as, for example, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub> and -CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Also included in the term "heteroalkyl" are those radicals described in more detail below as "heteroalkylene" and "heterocycloalkyl." The term "heteroalkylene" by itself or as part of another substituent means a divalent radical derived from heteroalkyl, as exemplified by -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. For heteroalkylene groups, heteroatoms can also occupy either or both of the chain termini. Still further, for alkylene and heteroalkylene linking groups, no orientation of the linking group is implied.

- The terms "cycloalkyl" and "heterocycloalkyl", by themselves or in combination with other terms, represent, unless otherwise stated, cyclic versions of "alkyl" and "heteroalkyl", respectively. Additionally, for heterocycloalkyl, a heteroatom can occupy the position at which the heterocycle is attached to the remainder of the molecule. Examples of cycloalkyl include cyclopentyl, cyclohexyl, 1-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, cycloheptyl, and the like. Examples of heterocycloalkyl include 1-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl), 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 4-morpholinyl, 3-morpholinyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrothien-2-yl, tetrahydrothien-3-yl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, and the like.

- The terms "halo" or "halogen," by themselves or as part of another substituent, mean, unless otherwise stated, a fluorine, chlorine, bromine, or iodine atom. Additionally, terms such as "fluoroalkyl," are meant to include monofluoroalkyl and polyfluoroalkyl.

The term "aryl," employed alone or in combination with other terms (*e.g.*, aryloxy, arylthioxy, arylalkyl) means, unless otherwise stated, an aromatic

WO 02/089729

PCT/US02/13856

substituent which can be a single ring or multiple rings (up to three rings) which are fused together or linked covalently. The rings may each contain from zero to four heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S, wherein the nitrogen and sulfur atoms are optionally oxidized, and the nitrogen atom(s) are optionally

5 quaternized. The aryl groups that contain heteroatoms may be referred to as "heteroaryl" and can be attached to the remainder of the molecule through a heteroatom

Non-limiting examples of aryl groups include phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 4-biphenyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 3-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, pyrazinyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-phenyl-4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-

10 isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-benzothiazolyl, purinyl, 2-benzimidazolyl, 5-indolyl, 1-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 2-quinoxalyl, 5-quinoxalyl, 3-quinolyl, and 6-quinolyl. Substituents for each of the above noted aryl ring systems are selected from the group consisting of the group of acceptable

15 substituents described below.

The term "arylalkyl" is meant to include those radicals in which an aryl group is attached to an alkyl group (*e.g.*, benzyl, phenethyl, pyridylmethyl and the like) or a heteroalkyl group (*e.g.*, phenoxymethyl, 2-pyridyloxymethyl, 3-(1-naphthyloxy)propyl, and the like).

20 Each of the above terms (*e.g.*, "alkyl," "heteroalkyl" and "aryl") is meant to include both substituted and unsubstituted forms of the indicated radical. Preferred substituents for each type of radical are provided below.

Substituents for the alkyl and heteroalkyl radicals (including those groups often referred to as alkylene, alkenyl, heteroalkylene, heteroalkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkenyl, and heterocycloalkenyl) can be a variety of

25 groups selected from: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halogen, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)2R', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -CN and -NO<sub>2</sub> in a number

30 ranging from zero to (2N+1), where N is the total number of carbon atoms in such radical. R', R'' and R''' each independently refer to hydrogen, unsubstituted(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl and heteroalkyl, unsubstituted aryl, aryl substituted with 1-3 halogens,

WO 02/089729

PCT/US02/13856

unsubstituted alkyl, alkoxy or thioalkoxy groups, or aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl groups. When R' and R'' are attached to the same nitrogen atom, they can be combined with the nitrogen atom to form a 5-, 6-, or 7-membered ring. For example, -NR'R'' is meant to include 1-pyrrolidinyl and 4-morpholinyl. From the above discussion of substituents, one of skill in the art will understand that the term "alkyl" is meant to include groups such as haloalkyl (e.g., -CF<sub>3</sub> and -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) and acyl (e.g., -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, and the like).

Similarly, substituents for the aryl groups are varied and are selected from: -halogen, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R'', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, and perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, in a number ranging from zero to the total number of open valences on the aromatic ring system; and where R', R'' and R''' are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl and heteroalkyl, unsubstituted aryl, (unsubstituted aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, and (unsubstituted aryl)oxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

Two of the substituents on adjacent atoms of the aryl ring may optionally be replaced with a substituent of the formula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, wherein T and U are independently -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- or a single bond, and q is an integer of from 0 to 2. Alternatively, two of the substituents on adjacent atoms of the aryl ring may optionally be replaced with a substituent of the formula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, wherein A and B are independently -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- or a single bond, and r is an integer of from 1 to 3. One of the single bonds of the new ring so formed may optionally be replaced with a double bond. Alternatively, two of the substituents on adjacent atoms of the aryl ring may optionally be replaced with a substituent of the formula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, where s and t are independently integers of from 0 to 3, and X is -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, or -S(O)<sub>2</sub>NR'-. The substituent R' in -NR'- and -S(O)<sub>2</sub>NR'- is selected from the group consisting of hydrogen or unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl.

As used herein, the term "heteroatom" is meant to include oxygen (O), nitrogen (N), sulfur (S) and silicon (Si).

The term "pharmaceutically acceptable salts" is meant to include salts of

WO 02/089729

PCT/US02/13856

the active compounds which are prepared with relatively nontoxic acids or bases, depending on the particular substituents found on the compounds described herein.

When compounds of the present invention contain relatively acidic functionalities, base addition salts can be obtained by contacting the neutral form of such compounds with a sufficient amount of the desired base, either neat or in a suitable inert solvent.

Examples of pharmaceutically acceptable base addition salts include sodium, potassium, calcium, ammonium, organic amino, or magnesium salt, or a similar salt.

When compounds of the present invention contain relatively basic functionalities, acid addition salts can be obtained by contacting the neutral form of such compounds with a sufficient amount of the desired acid, either neat or in a suitable inert solvent.

Examples of pharmaceutically acceptable acid addition salts include those derived from inorganic acids like hydrochloric, hydrobromic, nitric, carbonic, monohydrogencarbonic, phosphoric, monohydrogenphosphoric, dihydrogenphosphoric, sulfuric, monohydrogensulfuric, hydriodic, or phosphorous acids and the like, as well

as the salts derived from relatively nontoxic organic acids like acetic, propionic, isobutyric, oxalic, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, mandelic, phthalic, benzenesulfonic, p-tolylsulfonic, citric, tartaric, methanesulfonic, and the like. Also included are salts of amino acids such as arginate and the like, and salts of organic acids like glucuronic or galacturonic acids and the like (see, for example, Berge, S.M., *et al.* (1977) *J. Pharm. Sci.* **66**:1-19). Certain specific compounds of the present invention contain both basic and acidic functionalities that allow the compounds to be converted into either base or acid addition salts.

The neutral forms of the compounds may be regenerated by contacting the salt with a base or acid and isolating the parent compound in the conventional manner. The parent form of the compound differs from the various salt forms in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to the parent form of the compound for the purposes of the present invention.

In addition to salt forms, the present invention provides compounds which are in a prodrug form. Prodrugs of the compounds described herein are those compounds that readily undergo chemical changes under physiological conditions to provide the compounds of the present invention. Additionally, prodrugs can be

WO 02/089729

PCT/US02/13856

converted to the compounds of the present invention by chemical or biochemical methods in an *ex vivo* environment. For example, prodrugs can be slowly converted to the compounds of the present invention when placed in a transdermal patch reservoir with a suitable enzyme or chemical reagent. Prodrugs are often useful because, in some situations, they may be easier to administer than the parent drug. They may, for instance, be bioavailable by oral administration whereas the parent drug is not. The prodrug may also have improved solubility in pharmacological compositions over the parent drug. A wide variety of prodrug derivatives are known in the art, such as those that rely on hydrolytic cleavage or oxidative activation of the prodrug. An example, without limitation, of a prodrug would be a compound of the present invention which is administered as an ester (the "prodrug"), but then is metabolically hydrolyzed to the carboxylic acid, the active entity. Additional examples include peptidyl derivatives of a compound of the invention.

Certain compounds of the present invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms are equivalent to unsolvated forms and are intended to be encompassed within the scope of the present invention. Certain compounds of the present invention may exist in multiple crystalline or amorphous forms. In general, all physical forms are equivalent for the uses contemplated by the present invention and are intended to be within the scope of the present invention.

Certain compounds of the present invention possess asymmetric carbon atoms (optical centers) or double bonds; the racemates, enantiomers, diastereomers, geometric isomers and individual isomers are all intended to be encompassed within the scope of the present invention.

The compounds of the present invention may also contain unnatural proportions of atomic isotopes at one or more of the atoms that constitute such compounds. For example, the compounds may be radiolabeled with radioactive isotopes, such as for example tritium ( $^3\text{H}$ ), iodine-125 ( $^{125}\text{I}$ ) or carbon-14 ( $^{14}\text{C}$ ). All isotopic variations of the compounds of the present invention, whether radioactive or not, are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

#### General



WO 02/089729

PCT/US02/13856

MCHR (GenBank Accession No. U71092) is expressed in brain, at moderate levels in the eye and skeletal muscle, and in low levels in tongue and the pituitary gland. Evidence suggests that MCHR is involved in, *inter alia*, olfactory learning, regulation of feeding behavior and energy metabolism, regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis following stress, arousal and the sensation of anxiety (Saito *et al.*, *TEM* 11(8):299-303 (2000)). The compounds of the present invention inhibit MCHR activity, and thus, are useful in, for example, the treatment or prevention of disorders associated with these processes.

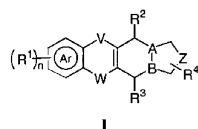
10

## Embodiments of the Invention

### Compounds

In one aspect, the present invention provides compounds represented by the formula (I):

15



wherein

A and B are independently selected from the group consisting of CR' and N, wherein R' is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> and -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

V is selected from the group consisting of a bond, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

W is selected from the group consisting of -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl, arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;

each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of

30

WO 02/089729

PCT/US02/13856

hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, -OR<sup>'''</sup>, -SR<sup>'''</sup>, aryl, arylalkyl, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

- 5 R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, -OR<sup>'''</sup>, =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

- R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR<sup>'''</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

- 10 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered ring containing from one to three heteroatoms;

- R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;

- 15 R<sup>9</sup> is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;  
the subscript m is an integer from 1 to 2;  
the subscript n is an integer from 0 to 8; and



represents a single or fused aryl or heteroaryl ring;

- 20 with the proviso that R<sub>2</sub> is not hydrogen when



is benzene, A and B are both CH, V is a bond, W is -N(R<sup>'''</sup>)- and Z is -NR-CH<sub>2</sub>-.

The compounds provided in the above formula are meant to include all pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof. One of skill in the art will understand that a number of structural isomers are represented by formula I. Preferred

- 25 isomers are those in which



is a single aryl or heteroaryl ring and the subscript n is an integer from 0 to the maximum allowable number of substituents on ring. For example, when

WO 02/089729

PCT/US02/13856



is benzene, the subscript n is an integer from 0 to 4. When



the subscript n is an integer from 0 to 3.

When



- 5 is a fused aryl or heteroaryl ring, the ring preferably contains two to three rings and the subscript n is an integer from 0 to the maximum allowable number of substituents on the ring. For example, when



is a fused aryl or heteroaryl ring containing three rings, the subscript n is an integer from 0 to 8.

In one group of preferred embodiments,



- 10 is a biaryl ring and the subscript n is an integer from 0 to 6.

In one group of preferred embodiments,



is benzene and the subscript n is an integer from 0 to 4.

In another group of preferred embodiments, A and B are both C(R').

In another group of preferred embodiments, A is C(R') and B is N.

- 15 In another group of preferred embodiments, W is N(R''). In a particularly preferred embodiment, W is NH.

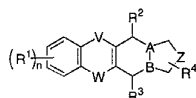
In another group of preferred embodiments, V is a bond or C(O).

In another group of preferred embodiments, Z is -N(R)-CH<sub>2</sub>-.

- 20 In another group of preferred embodiments, R is heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl.

In one group of preferred embodiments, the compounds have the

formula (II):

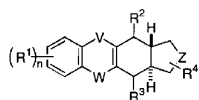


II

WO 02/089729

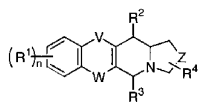
PCT/US02/13856

In another group of preferred embodiments, the compounds have the formula (III):



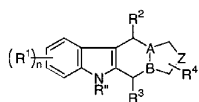
III

5 Still another group of preferred embodiments is represented by the formula (IV):



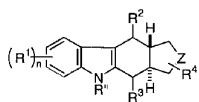
IV

10 In yet another group of preferred embodiments, the compounds have the formula (V):



V

In yet another group of preferred embodiments, the compounds have the formula (VI):

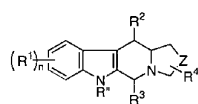


VI

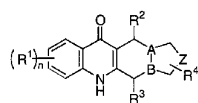
15 In yet another group of preferred embodiments, the compounds have the formula (VII):

WO 02/089729

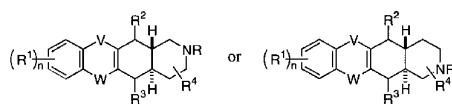
PCT/US02/13856

**VII**

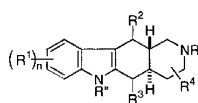
In still another group of preferred embodiments, the compounds have the formula (VIII):

**VIII**

In yet another group of preferred embodiments, the compounds have the formula:

**IXa****IXb**

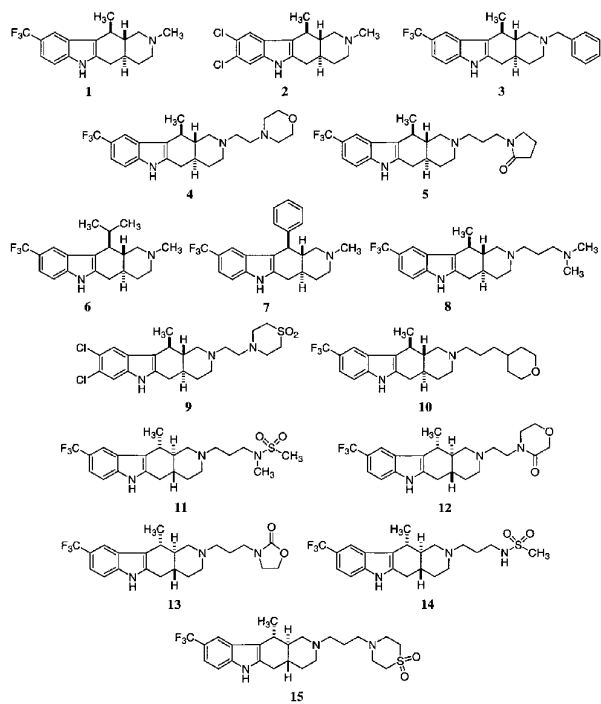
In one group of preferred embodiments, the compounds have the formula (X):

**X**

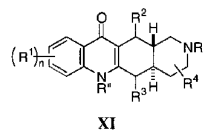
Exemplary structures within this preferred group of embodiments are:

WO 02/089729

PCT/US02/13856



In another group of preferred embodiments, the compounds have the formula (XI):



WO 02/089729

PCT/US02/13856

*Compositions*

In another aspect, the present invention provides compositions  
5 comprising compounds of formula I.

The present invention provides pharmaceutical compositions which are  
suitable for pharmaceutical or diagnostic use. The compositions comprise compounds  
of formulas I-XI provided above, in combination with a diagnostically or  
pharmaceutically acceptable carrier or excipient. The subject compositions are useful  
10 for treating or preventing conditions and disorders mediated by MCHR, such as obesity  
and eating disorders, *e.g.*, anorexia nervosa. The compounds of the present invention  
can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms.  
Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, for  
example, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously,  
15 intraduodenally or intraperitoneally. Also, the compounds described herein can be  
administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of  
the present invention can be administered transdermally. Other routes of administration  
are also contemplated for use with the compounds of the present invention, including  
depot administration and rectal administration.

20 Accordingly, the present invention also provides pharmaceutical  
compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier or excipient and either a  
compound of formulas I-XI or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of  
formulas I-XI.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the  
25 present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid.  
Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories,  
and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also  
act as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or  
an encapsulating material.

30 In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture  
with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed  
with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and

WO 02/089729

PCT/US02/13856

compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from about 5% or 10% to 70% of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water/propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizers, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate



WO 02/089729

PCT/US02/13856

quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.1 mg to 1000 mg, preferably 1.0 mg to 100 mg according to the particular application and the potency of the active component. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

In therapeutic use for the treatment of conditions and disorders mediated by MCHR, the compounds utilized in the pharmaceutical method of the invention are administered at the initial dosage of about 0.001 mg/kg to about 100 mg/kg daily. A daily dose range of about 0.1 mg/kg to about 10 mg/kg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the practitioner. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

The compositions may be advantageously combined and/or used in combination with agents useful in the treatment and/or prevention of obesity and eating disorders and pathologies associated therewith (*e.g.*, cardiovascular disease and hypertension). In many instances, administration of the subject compounds or compositions in conjunction with these alternative agents enhances the efficacy of such agents. Accordingly, in some instances, the present compounds, when combined or administered in combination with, *e.g.*, anti-obesity agents, can be used in dosages which are less than the expected amounts when used alone, or less than the calculated amounts for combination therapy.

Suitable agents for combination therapy include those that are currently commercially available and those that are in development or will be developed. Exemplary agents useful in the treatment of obesity include  $\beta_3$  adrenergic receptor

WO 02/089729

PCT/US02/13856

- agonists, leptin or derivatives thereof and neuropeptide Y antagonists. Exemplary agents useful in the treatment of anxiety and/or mood disorders include benzodiazepines, *e.g.*, alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, clorazepate, diazepam, lorazepam, oxazepam, and the like; heterocyclic antidepressants, *e.g.*,
- 5 amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine, doxepin, trimipramine, clomipramine, protriptyline, amoxapine and maprotiline; monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), *e.g.*, phenelzine and tranylcypromine; serotonin reuptake inhibitors (SRIs); selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *e.g.*, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline; serotonergic-noradrenergic antidepressants, *e.g.*, venlafaxine;
- 10 5-HT<sub>2</sub> antagonists, *e.g.*, trazadone, nefazodone and mirtazapine; and catecholaminergic antidepressants, *e.g.*, bupropion.

#### *Methods of Use*

- 15 In yet another aspect, the present invention provides methods of using compounds of formula I to treat or prevent a condition or disorder associated with eating behavior, energy homeostasis and anxiety. Exemplary conditions and disorders associated with eating behavior, energy homeostasis and anxiety include eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia, obesity, anxiety disorders, *e.g.*,
- 20 generalized anxiety disorder, panic attacks, panic disorder and obsessive-compulsive disorder (OCD), and mood disorders, *e.g.*, depression and bipolar disorders. Methods of using compounds of formula I to treat a condition or disorder associated with eating behavior include methods of modifying eating behavior or food intake, for example, stimulating or suppressing eating behavior or increasing or decreasing food intake. The
- 25 methods comprise administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

- In another aspect, the present invention provides methods of using compounds of formula I to treat or prevent a condition or disorder mediated by MCHR. The methods comprise administering to a subject in need thereof a therapeutically
- 30 effective amount of a compound of formula I.

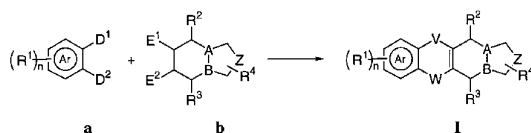
In still another aspect, the present invention provides methods of using compounds of formula I to modulate MCHR. The methods comprise contacting a cell

**PCT/US02/13856**

The compounds of the present invention may also modulate G-protein coupled receptors related to MCHR, *e.g.*, MCHR2 (*see* International Publication Nos. WO 00/49046 and WO 01/07606).

The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula I.

10



A general synthetic route is depicted in Scheme 1, which comprises a condensation of substituted aryl moiety **a**, with a bicyclic structure **b**. In compound **a**, D<sup>1</sup> is hydrogen, halogen, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> or -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, wherein R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are defined as above, and D<sup>2</sup> is a bond, -N(R'')-, -N(protecting group)-, -S- or -O-, wherein R'' is defined as above and protecting group is an amino protecting group. Conventional amino protecting groups consist of known groups which are used to protectively block an amino group during the synthesis procedures described herein. These conventional blocking groups are readily removable, i.e., they can be removed, if desired, by procedures which will not cause cleavage or other disruption of the remaining portions of the molecule. Suitable protecting groups for the compounds of the present invention will be recognized from the present application taking into account the level of skill in the art, and with reference to standard textbooks, such as Greene, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1991). In compound **b**, E<sup>1</sup> is hydrogen, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> or -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, wherein R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are defined as above, and E<sup>2</sup> is =O or -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, wherein R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are defined as above. When compound **a**, wherein D<sup>1</sup> is hydrogen and D<sup>2</sup> is -N(R'')- or -N(protecting group)-, -S-, or -O- reacts with compound **b**, wherein E<sup>1</sup> is hydrogen and E<sup>2</sup> is =O, under the typical Fisher indolization conditions a compound of formula **I** is produced,

WO 02/089729

PCT/US02/13856

wherein V is a bond and W is a bond, -N(R')-, -N(protecting group)-, -S-, or -O-.

Alternatively, a similar transformation is achieved under milder conditions prior to the condensation to compound **a**. A preferred method is to use a precursory group in the place of Z and transform such a group into the desired Z later in the synthesis.

- 5 One of skill in the art will understand that the synthesis provided above can be modified to use different starting materials and alternate reagents to accomplish the desired transformations. Accordingly, the synthesis and reagents described herein are all expressed as non-limiting embodiments.

- 10 Materials represented by compound **a** are available commercially (Aldrich Chemical), or can be obtained synthetically following literature procedures.

- One way to prepare compounds represented by compound **b** is by the Robinson annulation process between a cyclic ketone and a substituted enone followed by saturation of the double bond. One of the skill in the art will readily appreciate that other methods are available. The relative stereochemistry and absolute stereochemistry  
15 can be controlled in the process. The individual forms of the compound **b**, *e.g.*, diastereomers and enantiomers, can be formed by stereocontrolled reactions, or may be separated, *e.g.*, by chromatographic techniques (diastereomers) and by resolution (enantiomers).

## 20 *Analysis of the Compounds*

- The activity of MCHR polypeptides can be assessed using a variety of *in vitro* and *in vivo* assays to determine functional, chemical, and physical effects, *e.g.*, measuring ligand binding (*e.g.*, radioactive ligand binding), second messenger (*e.g.*,  
25 cAMP, cGMP, IP<sub>3</sub>, DAG, or Ca<sup>2+</sup>) levels, ion flux, phosphorylation levels, transcription levels, neurotransmitter levels, and the like. Furthermore, such assays can be used to test for inhibitors and activators of MCHR. Screening assays may be used to identify modulators that can be used as therapeutic agents, *e.g.*, antagonists of MCHR activity.

- Modulators of MCHR activity can be tested using MCHR polypeptides  
30 as described above, either recombinant or naturally occurring. The protein can be isolated, expressed in a cell, expressed in a membrane derived from a cell, expressed in tissue or in an animal, either recombinant or naturally occurring. For example, kidney

WO 02/089729

PCT/US02/13856

- cells, liver cells, colon cells, transformed cells, or membranes can be used. Modulation is tested using one of the *in vitro* or *in vivo* assays described herein. Signal transduction can also be examined *in vitro* with soluble or solid state reactions, using a chimeric molecule such as an extracellular domain of a receptor covalently linked to a
- 5 heterologous signal transduction domain, or a heterologous extracellular domain covalently linked to the transmembrane and or cytoplasmic domain of a receptor. Gene amplification can also be examined. Furthermore, ligand-binding domains of the protein of interest can be used *in vitro* in soluble or solid state reactions to assay for ligand binding.
- 10 Ligand binding to MCHR, a domain, or chimeric protein can be tested in solution, in a bilayer membrane, attached to a solid phase, in a lipid monolayer, or in vesicles. Binding of a modulator can be tested using, *e.g.*, changes in spectroscopic characteristics (*e.g.*, fluorescence, absorbance, refractive index) hydrodynamic (*e.g.*, shape), chromatographic, or solubility properties.
- 15 MCHR-G-protein interactions can also be examined, by, for example, analysis of binding of the G-protein to MCHR or its release from MCHR can be examined. For example, in the absence of GTP, an activator will lead to the formation of a tight complex of a G protein (all three subunits) with MCHR. This complex can be detected in a variety of ways, as noted above. Such an assay can be modified to search
- 20 for inhibitors. In one embodiment, an activator is added to MCHR and G protein in the absence of GTP, allowed to form a tight complex, and then screened for inhibitors by looking at dissociation of the MCHR-G protein complex. In the presence of GTP, release of the alpha subunit of the G protein from the other two G protein subunits serves as a criterion of activation.
- 25 An activated or inhibited G-protein will in turn alter the properties of downstream effectors such as proteins, enzymes, and channels. The classic examples are the activation of cGMP phosphodiesterase by transducin in the visual system, adenylate cyclase by the stimulatory G-protein, phospholipase C by Gq and other cognate G proteins, and modulation of diverse channels by Gi and other G proteins.
- 30 Downstream consequences can also be examined such as generation of diacyl glycerol and IP3 by phospholipase C, and in turn, for calcium mobilization by IP3.

Activated MCHR becomes a substrate for kinases that phosphorylate the

WO 02/089729

PCT/US02/13856

- C-terminal tail of the receptor (and possibly other sites as well). Thus, activators will promote the transfer of  $^{32}\text{P}$  from gamma-labeled GTP to the receptor, which can be assayed with a scintillation counter. The phosphorylation of the C-terminal tail will promote the binding of arrestin-like proteins and will interfere with the binding of G-proteins. The kinase/arrestin pathway plays a key role in the desensitization of many GPCR receptors. For a general review of GPCR signal transduction and methods of assaying signal transduction, see, e.g., *Methods in Enzymology*, vols. 237 and 238 (1994) and volume 96 (1983); Bourne *et al.*, *Nature* 10:349:117-27 (1991); Bourne *et al.*, *Nature* 348:125-32 (1990); Pitcher *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.* 67:653-92 (1998).
- 10 Samples or assays that are treated with a potential MCHR inhibitor or activator are compared to control samples without the test compound, to examine the extent of modulation. Control samples (untreated with activators or inhibitors) are assigned a relative MCHR activity value of 100. Inhibition of MCHR is achieved when the MCHR activity value relative to the control is about 90%, optionally 50%,
- 15 optionally 25-0%. Activation of MCHR is achieved when the MCHR activity value relative to the control is 110%, optionally 150%, 200-500%, or 1000-2000%.
- Changes in ion flux may be assessed by determining changes in polarization (*i.e.*, electrical potential) of the cell or membrane expressing MCHR. One means to determine changes in cellular polarization is by measuring changes in current
- 20 (thereby measuring changes in polarization) with voltage-clamp and patch-clamp techniques, e.g., the "cell-attached" mode, the "inside-out" mode, and the "whole cell" mode (see, e.g., Ackerman *et al.*, *New Engl. J. Med.* 336:1575-1595 (1997)). Whole cell currents are conveniently determined using the standard methodology (see, e.g., Hamil *et al.*, *Pflugers. Archiv.* 391:85 (1981)). Other known assays include
- 25 radiolabeled ion flux assays and fluorescence assays using voltage-sensitive dyes (see, e.g., Vestergaard-Bogind *et al.*, *J. Membrane Biol.* 88:67-75 (1988); Gonzales & Tsien, *Chem. Biol.* 4:269-277 (1997); Daniel *et al.*, *J. Pharmacol. Meth.* 25:185-193 (1991); Holevinsky *et al.*, *J. Membrane Biology* 137:59-70 (1994)). Generally, the compounds to be tested are present in the range from 1 pM to 100 mM.
- 30 The effects of the test compounds upon the function of the polypeptides can be measured by examining any of the parameters described above. Any suitable physiological change that affects MCHR activity can be used to assess the influence of

WO 02/089729

PCT/US02/13856

a test compound on the polypeptides of this invention. When the functional consequences are determined using intact cells or animals, one can also measure a variety of effects such as transmitter release, hormone release, transcriptional changes to both known and uncharacterized genetic markers (*e.g.*, northern blots), changes in  
5 cell metabolism such as cell growth or pH changes, and changes in intracellular second messengers such as  $\text{Ca}^{2+}$ , IP3 or cAMP.

Preferred assays for MCHR include cells that are loaded with ion- or voltage-sensitive dyes to report receptor activity. Assays for determining activity of such receptors can also use known agonists and antagonists for other G-protein coupled  
10 receptors as negative or positive controls to assess activity of tested compounds. In assays for identifying modulatory compounds (*e.g.*, agonists, antagonists), changes in the level of ions in the cytoplasm or membrane voltage will be monitored using an ion-sensitive or membrane voltage fluorescent indicator, respectively. Among the ion-sensitive indicators and voltage probes that may be employed are those disclosed in the  
15 Molecular Probes 1997 Catalog. For G-protein coupled receptors, promiscuous G-proteins such as  $\text{G}\alpha 15$  and  $\text{G}\alpha 16$  can be used in the assay of choice (Wilkie *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **88**:10049-10053 (1991)). Such promiscuous G-proteins allow coupling of a wide range of receptors to signal transduction pathways in heterologous cells.

20 Receptor activation typically initiates subsequent intracellular events, *e.g.*, increases in second messengers such as IP3, which releases intracellular stores of calcium ions. Activation of some G-protein coupled receptors stimulates the formation of inositol triphosphate (IP3) through phospholipase C-mediated hydrolysis of phosphatidylinositol (Berridge & Irvine, *Nature* 312:315-21 (1984)). IP3 in turn  
25 stimulates the release of intracellular calcium ion stores. Thus, a change in cytoplasmic calcium ion levels, or a change in second messenger levels such as IP3 can be used to assess G-protein coupled receptor function. Cells expressing such G-protein coupled receptors may exhibit increased cytoplasmic calcium levels as a result of contribution from both intracellular stores and *via* activation of ion channels, in which case it may  
30 be desirable although not necessary to conduct such assays in calcium-free buffer, optionally supplemented with a chelating agent such as EGTA, to distinguish fluorescence response resulting from calcium release from internal stores.

WO 02/089729

PCT/US02/13856

Other assays can involve determining the activity of receptors which, when activated, result in a change in the level of intracellular cyclic nucleotides, *e.g.*, cAMP or cGMP, by activating or inhibiting downstream effectors such as adenylate cyclase. There are cyclic nucleotide-gated ion channels, *e.g.*, rod photoreceptor cell channels and olfactory neuron channels that are permeable to cations upon activation by binding of cAMP or cGMP (*see, e.g.*, Altenhofen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88:9868-9872 (1991) and Dhallan *et al.*, *Nature* 347:184-187 (1990)). In cases where activation of the receptor results in a decrease in cyclic nucleotide levels, it may be preferable to expose the cells to agents that increase intracellular cyclic nucleotide levels, *e.g.*, forskolin, prior to adding a receptor-activating compound to the cells in the assay. Cells for this type of assay can be made by co-transfection of a host cell with DNA encoding a cyclic nucleotide-gated ion channel, GPCR phosphatase and DNA encoding a receptor (*e.g.*, certain glutamate receptors, muscarinic acetylcholine receptors, dopamine receptors, serotonin receptors, and the like), which, when activated, causes a change in cyclic nucleotide levels in the cytoplasm.

In one embodiment, changes in intracellular cAMP or cGMP can be measured using immunoassays. The method described in Offermanns & Simon, *J. Biol. Chem.* 270:15175-15180 (1995) may be used to determine the level of cAMP. Also, the method described in Felley-Bosco *et al.*, *Am. J. Resp. Cell and Mol. Biol.* 11:159-164 (1994) may be used to determine the level of cGMP. Further, an assay kit for measuring cAMP and/or cGMP is described in U.S. Patent 4,115,538, herein incorporated by reference. In another embodiment, phosphatidyl inositol (PI) hydrolysis can be analyzed according to U.S. Patent 5,436,128, herein incorporated by reference.

In another embodiment, transcription levels can be measured to assess the effects of a test compound on signal transduction. A host cell containing the protein of interest is contacted with a test compound for a sufficient time to effect any interactions, and then the level of gene expression is measured. The amount of time to effect such interactions may be empirically determined, such as by running a time course and measuring the level of transcription as a function of time. The amount of transcription may be measured by using any method known to those of skill in the art to be suitable. For example, mRNA expression of the protein of interest may be detected



WO 02/089729

PCT/US02/13856

using northern blots or their polypeptide products may be identified using immunoassays. Alternatively, transcription based assays using a reporter gene may be used as described in U.S. Patent 5,436,128, herein incorporated by reference. The reporter genes can be, *e.g.*, chloramphenicol acetyltransferase, firefly luciferase, bacterial luciferase,  $\beta$ -galactosidase and alkaline phosphatase. Furthermore, the protein of interest can be used as an indirect reporter *via* attachment to a second reporter such as green fluorescent protein (*see, e.g.*, Mistili & Spector, *Nature Biotechnology* **15**:961-964 (1997)).

The amount of transcription is then compared to the amount of transcription in either the same cell in the absence of the test compound, or it may be compared with the amount of transcription in a substantially identical cell that lacks the protein of interest. A substantially identical cell may be derived from the same cells from which the recombinant cell was prepared but which had not been modified by introduction of heterologous DNA. Any difference in the amount of transcription indicates that the test compound has in some manner altered the activity of the protein of interest.

#### *Combinatorial Libraries*

In one preferred embodiment, high throughput screening methods involve providing a combinatorial chemical or peptide library containing a large number of potential therapeutic compounds (potential modulator or ligand compounds). Such "combinatorial chemical libraries" or "ligand libraries" are then screened in one or more assays, as described herein, to identify those library members (particular chemical species or subclasses) that display a desired characteristic activity. The compounds thus identified can serve as conventional "lead compounds" or can themselves be used as potential or actual therapeutics.

A combinatorial chemical library is a collection of diverse chemical compounds generated by either chemical synthesis or biological synthesis, by combining a number of chemical "building blocks" such as reagents. For example, a linear combinatorial chemical library such as a polypeptide library is formed by combining a set of chemical building blocks (amino acids) in every possible way for a

WO 02/089729

PCT/US02/13856

given compound length (i.e., the number of amino acids in a polypeptide compound). Millions of chemical compounds can be synthesized through such combinatorial mixing of chemical building blocks.

- Preparation and screening of combinatorial chemical libraries is well known to those of skill in the art. Such combinatorial chemical libraries include, but are not limited to, peptide libraries (*see, e.g.*, U.S. Patent 5,010,175, Furka, *Int. J. Pept. Prot. Res.* 37:487-493 (1991) and Houghton *et al.*, *Nature* 354:84-88 (1991)). Other chemistries for generating chemical diversity libraries can also be used. Such chemistries include, but are not limited to: peptoids (*e.g.*, PCT Publication No. WO 91/19735), encoded peptides (*e.g.*, PCT Publication WO 93/20242), random bio-oligomers (*e.g.*, PCT Publication No. WO 92/00091), benzodiazepines (*e.g.*, U.S. Pat. No. 5,288,514), diversomers such as hydantoins, benzodiazepines and dipeptides (Hobbs *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90:6909-6913 (1993)), vinylogous polypeptides (Hagihara *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 114:6568 (1992)), nonpeptidyl peptidomimetics with glucose scaffolding (Hirschmann *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 114:9217-9218 (1992)), analogous organic syntheses of small compound libraries (Chen *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 116:2661 (1994)), oligocarbamates (Cho *et al.*, *Science* 261:1303 (1993)), and/or peptidyl phosphonates (Campbell *et al.*, *J. Org. Chem.* 59:658 (1994)), nucleic acid libraries (*see* Ausubel, Berger and Sambrook, all *supra*), peptide nucleic acid libraries (*see, e.g.*, U.S. Patent 5,539,083), antibody libraries (*see, e.g.*, Vaughn *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14(3):309-314 (1996) and PCT/US96/10287), carbohydrate libraries (*see, e.g.*, Liang *et al.*, *Science*, 274:1520-1522 (1996) and U.S. Patent 5,593,853), small organic molecule libraries (*see, e.g.*, benzodiazepines, Baum C&EN, Jan 18, page 33 (1993); isoprenoids, U.S. Patent 5,569,588; thiazolidinones and metathiazanones, U.S. Patent 5,549,974; pyrrolidines, U.S. Patents 5,525,735 and 5,519,134; morpholino compounds, U.S. Patent 5,506,337; benzodiazepines, 5,288,514, and the like).

- Devices for the preparation of combinatorial libraries are commercially available (*see, e.g.*, 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA). In addition, numerous combinatorial libraries are themselves commercially available (*see, e.g.*, ComGenex, Princeton, N.J., Tripos, Inc.,

WO 02/089729

PCT/US02/13856

St. Louis, MO, 3D Pharmaceuticals, Exton, PA, Martek Biosciences, Columbia, MD, etc.)

#### High Throughput Screening

5

High throughput assays for the presence, absence, quantification, or other properties of particular compounds may be used to test a combinatorial library that contains a large number of potential therapeutic compounds (potential modulator compounds). The assays are typically designed to screen large chemical libraries by automating the assay steps and providing compounds from any convenient source to assays, which are typically run in parallel (e.g., in microtiter formats on microtiter plates in robotic assays). Preferred assays detect activation or inhibition of MCHR activity.

In the high throughput assays of the invention, it is possible to screen up to several thousand different modulators or ligands in a single day. In particular, each well of a microtiter plate can be used to run a separate assay against a selected potential modulator, or, if concentration or incubation time effects are to be observed, every 5-10 wells can test a single modulator. Thus, a single standard microtiter plate can assay about 100 (e.g., 96) modulators. If 1536 well plates are used, then a single plate can easily assay from about 100- about 1500 different compounds. It is possible to assay several different plates per day; assay screens for up to about 6,000-20,000 different compounds is possible using the integrated systems of the invention.

The molecule of interest can be bound to the solid state component, directly or indirectly, via covalent or noncovalent linkage e.g., via a tag. The tag can be any of a variety of components. In general, a molecule which binds the tag (a tag binder) is fixed to a solid support, and the tagged molecule of interest (e.g., the signal transduction molecule of interest) is attached to the solid support by interaction of the tag and the tag binder.

A number of tags and tag binders can be used, based upon known molecular interactions well described in the literature. For example, where a tag has a natural binder, for example, biotin, protein A, or protein G, it can be used in conjunction with appropriate tag binders (avidin, streptavidin, neutravidin, the Fc

WO 02/089729

PCT/US02/13856

region of an immunoglobulin, *etc.*) Antibodies to molecules with natural binders such as biotin are also widely available and appropriate tag binders; *see*, SIGMA Immunochemicals 1998 catalogue (SIGMA, St. Louis MO).

Similarly, any haptenic or antigenic compound can be used in

- 5 combination with an appropriate antibody to form a tag/tag binder pair. Thousands of specific antibodies are commercially available and many additional antibodies are described in the literature. For example, in one common configuration, the tag is a first antibody and the tag binder is a second antibody which recognizes the first antibody. In addition to antibody-antigen interactions, receptor-ligand interactions are also
- 10 appropriate as tag and tag-binder pairs. For example, agonists and antagonists of cell membrane receptors can be used in forming immobilizable tag and capture moiety pairs. For instance, cell receptor-ligand interactions, such as transferrin, c-kit, viral receptor ligands, cytokine receptors, chemokine receptors, interleukin receptors, immunoglobulin receptors and antibodies, the cadherin family, the integrin family and
- 15 the selectin family, can all be employed in the methods of the present invention (*see*, *e.g.*, Pigott & Power, *The Adhesion Molecule Facts Book 1* (1993)). Similarly, toxins and venoms, viral epitopes, hormones (*e.g.*, opiates, steroids, *etc.*), intracellular receptors (*e.g.* which mediate the effects of various small ligands, including steroids, thyroid hormone, retinoids and vitamin D; peptides), drugs, lectins, sugars, nucleic
- 20 acids (both linear and cyclic polymer configurations), oligosaccharides, proteins, phospholipids and antibodies can all interact with various cell receptors.

- Synthetic polymers, such as polyurethanes, polyesters, polycarbonates, polyureas, polyamides, polyethyleneimines, polyarylene sulfides, polysiloxanes, polyimides, and polyacetates can also form an appropriate tag or tag binder. Many
- 25 other tag/tag binder pairs are also useful in assay systems described herein, as would be apparent to one of skill upon review of this disclosure.

- Common linkers such as peptides, polyethers, and the like can also serve as tags, and include polypeptide sequences, such as poly-gly sequences of between about 5 and 200 amino acids. Such flexible linkers are known to persons of skill in the
- 30 art. For example, poly(ethelyne glycol) linkers are available from Shearwater Polymers, Inc. Huntsville, Alabama. These linkers optionally have amide linkages, sulphydryl linkages, or heterofunctional linkages.

WO 02/089729

PCT/US02/13856

- Tag binders are fixed to solid substrates using any of a variety of methods currently available. Solid substrates are commonly derivatized or functionalized by exposing all or a portion of the substrate to a chemical reagent which fixes a chemical group to the surface which is reactive with a portion of the tag binder.
- 5 For example, groups which are suitable for attachment to a longer chain portion would include amines, hydroxyl, thiol, and carboxyl groups. Aminoalkylsilanes and hydroxyalkylsilanes can be used to functionalize a variety of surfaces, such as glass surfaces. The construction of such solid phase biopolymer arrays is well described in the literature. See, e.g., Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2154 (1963) (describing solid phase synthesis of, e.g., peptides); Geysen *et al.*, *J. Immun. Meth.* 102:259-274 (1987) (describing synthesis of solid phase components on pins); Frank & Doring, *Tetrahedron* 44:60316040 (1988) (describing synthesis of various peptide sequences on cellulose disks); Fodor *et al.*, *Science*, 251:767-777 (1991); Sheldon *et al.*, *Clinical Chemistry* 39(4):718-719 (1993); and Kozal *et al.*, *Nature Medicine* 2(7):753759 (1996) (all describing arrays of biopolymers fixed to solid substrates). Non-chemical approaches for fixing tag binders to substrates include other common methods, such as heat, cross-linking by UV radiation, and the like.

- Yet another assay for compounds that modulate MCHR activity involves computer assisted drug design, in which a computer system is used to generate a three-dimensional structure of MCHR based on the structural information encoded by the amino acid sequence. The input amino acid sequence interacts directly and actively with a preestablished algorithm in a computer program to yield secondary, tertiary, and quaternary structural models of the protein. The models of the protein structure are then examined to identify regions of the structure that have the ability to bind, e.g.,
- 20 modulators. These regions are then used to identify modulators that bind to the protein.

- The amino acid sequence represents a primary structure that encodes the information necessary to form the secondary, tertiary and quaternary structure of the protein of interest. The software looks at certain parameters encoded by the primary sequence to generate the structural model. These parameters are referred to as "energy terms," and primarily include electrostatic potentials, hydrophobic potentials, solvent accessible surfaces, and hydrogen bonding. Secondary energy terms include van der
- 30 Waals potentials. Biological molecules form the structures that minimize the energy

WO 02/089729

PCT/US02/13856

terms in a cumulative fashion. The computer program is therefore using these terms encoded by the primary structure or amino acid sequence to create the secondary structural model.

5 The tertiary structure of the protein encoded by the secondary structure is then formed on the basis of the energy terms of the secondary structure. The user at this point can enter additional variables such as whether the protein is membrane bound or soluble, its location in the body, and its cellular location, *e.g.*, cytoplasmic, surface, or nuclear. These variables along with the energy terms of the secondary structure are used to form the model of the tertiary structure. In modeling the tertiary structure, the  
10 computer program matches hydrophobic faces of secondary structure with like, and hydrophilic faces of secondary structure with like.

Once the structure has been generated, potential ligand binding regions are identified by the computer system. Three-dimensional structures for potential ligands are generated by entering amino acid or nucleotide sequences or chemical  
15 formulas of compounds, as described above. The three-dimensional structure of the potential ligand is then compared to that of the GPCR protein to identify ligands that bind to GPCR. Binding affinity between the protein and ligands is determined using energy terms to determine which ligands have an enhanced probability of binding to the protein.

20 The following examples are provided by way of illustration only and not by way of limitation. Those of skill in the art will readily recognize a variety of noncritical parameters that could be changed or modified to yield essentially similar results.

25

#### EXAMPLES

Reagents and solvents used below can be obtained from commercial sources such as Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). <sup>1</sup>H-NMR  
30 spectra were recorded on a Varian Gemini 400 MHz NMR spectrometer. Significant peaks are tabulated in the order: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlet), coupling constant(s) in Hertz (Hz) and number of

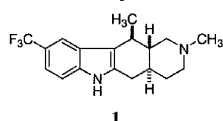
WO 02/089729

PCT/US02/13856

protons. Electron Ionization (EI) mass spectra were recorded on a Hewlett Packard 5989A mass spectrometer. Mass spectrometry results are reported as the ratio of mass over charge, followed by the relative abundance of each ion (in parentheses). A single m/e value is reported for the M+H (or, as noted, M-H) ion containing the most common atomic isotopes. Isotope patterns correspond to the expected formula in all cases.

Electrospray ionization (ESI) mass spectrometry analysis was conducted on a Hewlett-Packard 1100 MSD electrospray mass spectrometer using the HP1 100 HPLC for sample delivery. Normally the analyte was dissolved in methanol at 0.1 mg/mL and 1 microliter was infused with the delivery solvent into the mass spectrometer, which scanned from 100 to 1500 daltons. All compounds could be analyzed in the positive ESI mode, using 1:1 acetonitrile/water with 1% acetic acid as the delivery solvent. The compounds provided below could also be analyzed in the negative ESI mode, using 2mM NH<sub>4</sub>OAc in acetonitrile/water as delivery solvent. Analytical HPLC analysis was conducted on a Hewlett-Packard Series 1050 system equipped with a C18 reverse phase column (4.6 mm x 150mm) manufactured by Shiseido Co., Japan. Gradient elution was performed using variable percentage of acetonitrile and water (each with 0.1% trifluoroacetic acid added) as a mobile phase. Optical purity analysis was also conducted on a Hewlett-Packard Series 1050 system equipped with a chiral HPLC column (ChiralPak AD, 4.6 mm x 150mm) purchased from Chiral Technology.

Isopropanol (3%) and hexane (97%) containing 0.1% diethylamine was used as a mobile phase.

**Example 1**

25

Compound 1 was synthesized in three steps according to Scheme 2 (*Acta. Chem. Scand. B*, 34, **1980**, 136). To a mixture of NaH (2.44 g, 61 mmol, in 60% mineral oil) in ether (200 mL) at room temperature was added 1-methyl-4-piperidone (7.38 ml, 60 mmol) *via* syringe. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C. 3-Penten-2-one (5.00 g, 60 mmol, contains 30% mesityl

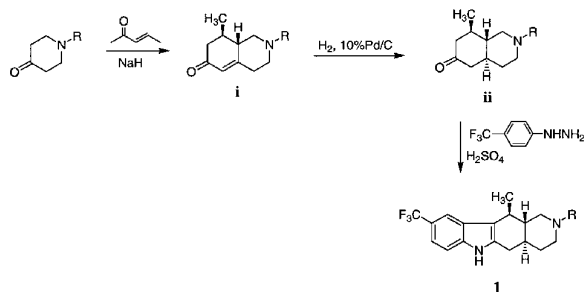
30

WO 02/089729

PCT/US02/13856

oxide) was added to the reaction mixture *via* syringe. The mixture was kept at 0 °C overnight. The reaction mixture was poured into aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated by rotary evaporation and purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution of 10-50% MeOH/EtOAc mixed with 0-20% conc. ammonia to yield enone **i**, wherein R is a methyl group, as a yellowish oil (2.66 g).

Scheme 2



10

Enone **i** (2.60 g, 14.52 mmol) was stirred with 10%Pd/C (0.300 g) in EtOH (100 mL under balloon H<sub>2</sub> for 2.5 days. The reaction mixture was filtered. The filtrate was collected, concentrated by rotary evaporation and purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution of 20-40% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mixed with 0-20% conc. ammonia to yield the corresponding ketone **ii** as a yellowish solid (1.955 g).

A mixture of ketone **ii** (0.073 g, 0.4 mmol), 4-(trifluoromethyl)phenylhydrazine (0.070 g, 0.4 mmol), conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 drops) and MeOH (2 mL) was stirred at room temperature overnight. Two more drops of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> were added and the mixture was heated to 80 °C in a sealed vial for 2 h. The mixture was cooled to room temperature, basified with aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated by rotary evaporation and purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution of 20-50% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mixed with 0-15% conc.



WO 02/089729

PCT/US02/13856

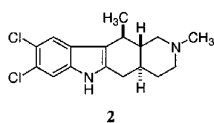
ammonia to yield compound **1** as a pink solid (0.095 g). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.38 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 1H). MS (ES): 323

5 [M+H]<sup>+</sup>.

Alternatively, compound **1** can be prepared enantioselectively by performing a resolution of enone **i**. A general procedure for resolving enone **i**, wherein R is hydrogen, is described below.

To a stirred hot solution of the racemic isoquinolinone free base **i** (60.8 g, 0.239 mol) in 95% ethanol (150 mL) was added solution of di-O-p-toluoyl-L-tartaric acid (92.1 g, 0.124 mol) in hot ethanol (100 mL). Precipitation of the less soluble diastomeric salt occurred soon after. The mixture was heated in a hot (80 °C) water bath with gentle stirring for 1 h, allowing some solvent to escape. The mixture was allowed to cool to room temperature slowly over several hours. The precipitate (52.9 g) was collected by filtration, triturated with hot 95% ethanol (150 mL) and collected by filtration after cooling. The solid salt collected was triturated with 100 mL 95% ethanol (hot), after cooling the solid was collected again by filtration. The free base (22.3 g, 0.087 mol) was obtained after neutralization with aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extraction with AcOEt. The optical purity of the resolved product was determined to 20 96% ee by chiral HPLC analysis.

### Example 2



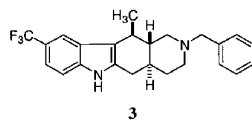
The title compound was synthesized according to Example 1, starting from ketone **ii** (Scheme 2), wherein R is a methyl group (0.063 g, 0.35 mmol), and 3,4-dichlorophenylhydrazine (0.960 g, 0.45 mmol). Cyclization was completed in 5 h at 80 °C. Purification was performed by flash chromatography with a gradient elution of 20-50% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mixed with 0-15% conc. ammonia followed by reverse-phased 30 HPLC to yield compound **2** as a yellowish solid (0.007 g). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

WO 02/089729

PCT/US02/13856

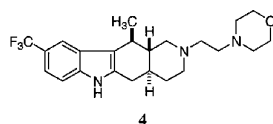
11.07 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.33 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.80 (m, 1H). MS (ES): 323  $[M+H]^+$ .

5

**Example 3**

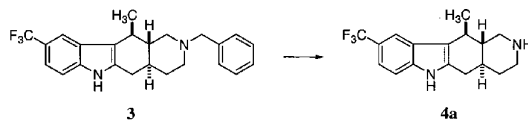
Compound **3** was synthesized according to Example 1, using 1-benzylpiperidin-4-one as the starting material.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.2 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (bs, 5H), 3.59 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.83 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 15, 2$  Hz, 1H), 2.60 (t,  $J = 3$  Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J = 15, 8$  Hz, 1H), 1.95 (t,  $J = 5$  Hz, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.46 (bs, 2H), 1.29 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H). MS (ES): 399  $[M+H]^+$ .

15

**Example 4**

Compound **4** was prepared in two steps from compound **3**, as follows.

20

**Scheme 3**

**Step A.** A mixture of compound **3** (3.80 g, 9.55 mmol),  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$  (3.03 g, 48 mmol), 10%Pd/C (0.380 g) and MeOH (150 mL) was refluxed for 7 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, basified with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and

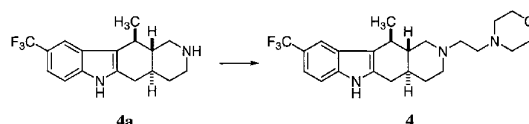
WO 02/089729

PCT/US02/13856

extracted with EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrated by rotary evaporation and purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution of 20-50% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mixed with 0-15% conc. ammonia to yield the corresponding free amine (**4a**) as a yellowish solid (2.50 g).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.2 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.40 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.75 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.38 (d,  $J = 5.4$  Hz, 3H), 1.25 (m, 2H). MS (ES): 309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

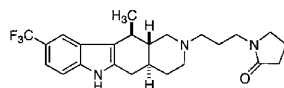
Scheme 4



**Step B.** The product of step A (**4a**) (1.52 g, 4.94 mmol) was treated with N-2-chloroethylmorpholine hydrochloride (0.964 g, 5.19 mmol), NaI (0.22g, 1.48 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (1.03 g, 12.5 mmol), in acetone (50 mL) for 15 h at refluxing temperature. The reaction mixture was poured into aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrated by rotary evaporation and purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution of 20-50% MeOH/EtOAc mixed with 0-15% conc. ammonia to yield compound **4** as a yellowish solid (0.68g).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.79 (bs, 4H), 2.90 (bs, 1H), 2.75 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 2.45 (m, 8H), 2.38 (bs, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.38 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 1.25 (m, 2H). MS (ES): 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

Example 5



WO 02/089729

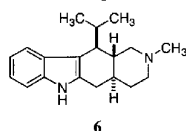
PCT/US02/13856

## 5

The secondary amine (**4a**) from step A of Example 4 (0.040 g, 0.13 mmol) was treated with 2-(3-chloropropyl)pyrrolidinone (0.100 g, 0.62 mmol), NaI (0.010 g, 0.07 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0.080 g, 0.095 mmol), DMF (1 mL) and MeOH (1 mL) in a sealed vial for 5 h at 90 °C. The reaction mixture was poured into aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated by rotary evaporation and purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution of 20-50% MeOH/EtOAc mixed with 0-15% conc. ammonia to yield the target compound as a yellowish solid (0.017 g). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.40 (m, 8H), 2.91 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (m, 1H). MS (ES): 434 [M+H]<sup>+</sup>.

15

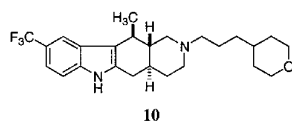
## Example 6



Compound **6** was synthesized according to Example 1, substituting 5-methyl-3-hexen-2-one for 3-penten-2-one. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.68 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.27 (m, 5H), 1.97 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS (ES): 283 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Example 10



WO 02/089729

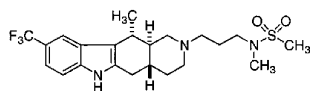
PCT/US02/13856

- Compound **10** was synthesized following the procedure described in Example 5, substituting 3-(tetrahydropyran-4-yl)propyl tosylate for 1-(3-chloropropyl)pyrrolidin-2-one. <sup>1</sup>H NMR of **10**·HCl: (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.79 (s), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11, 3.7 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.42 (td, J = 12.0, 1.7 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 16.0, 4.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 16.2, 11.4 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.74 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.37 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.30 (qd, J = 12.1, 4.3 Hz, 2H). MS (ES) 435 [M+H]<sup>+</sup>.
- 3-(Tetrahydropyran-4-yl)propyl tosylate can be conveniently prepared using the following procedure or a variation thereof.
- Tetrahydropyran-4-ylmethanol was obtained from the reduction of tetrahydropyran-4-carboxylic acid with borane or from the reduction of methyl tetrahydropyran-4-ylcarboxylate with LiAlH<sub>4</sub>.
- To a solution of tetrahydropyran-4-ylmethanol (10 g, 86.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mL) was added p-toluenesulfonyl chloride (17.26 g, 90.5 mmol), triethylamine (9.58 g, 94.8 mmol) and DMAP (0.527 g, 4.31 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. Dilute aqueous NaHCO<sub>3</sub> was added and layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to give the tetrahydropyran-4-ylmethyl tosylate as a solid.
- To a suspension of CuBr (22.8g, 158.9 mmol) in anhydrous ether cooled in an ice-water bath was added a solution of allylmagnesium bromide (1M in ether, 328 mL, 318 mmol), followed by a solution of tetrahydropyran-4-ylmethyl tosylate in ether (200 mL) and THF (100 mL). The mixture was stirred vigorously at 0 °C for 4 h (additional Grignard reagent can be added to drive the reaction to completion). The reaction was quenched by slow addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was filtered through a Celite pad, rinsing with ether. The two layers of the filtrate were separated and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and careful removal of volatile solvent, the residual material was distilled under slightly reduced pressure to give the corresponding olefin as colorless oil (15g).

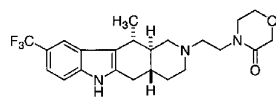
WO 02/089729

PCT/US02/13856

- A solution of the olefin (15g, 107 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (210 mL) was cooled in a dry ice-acetone bath. Ozone was bubbled through the solution until the complete disappearance of starting material judged by TLC. A nitrogen stream was passed through the reaction mixture for a few minutes to drive away the excess ozone.
- 5 The reaction mixture was diluted with ethanol (100 mL).  $\text{NaBH}_4$  (14.2 g, 375 mmol) was added to the reaction mixture and stirring was continued while the temperature was allowed to rise to 0 °C. At the completion of the reaction, water was added. After standard aqueous work-up, the corresponding alcohol was obtained as a colorless oil (15 g). The alcohol was converted to 3-(tetrahydropyran-4-yl)propyl tosylate by
- 10 treatment with tosyl chloride in the presence of a base, *e.g.*, triethylamine in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

**Example 11****11**

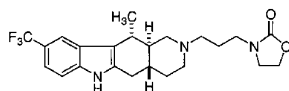
- 15 Compound **11** was synthesized following the procedure described in Example 5, substituting *N*-(3-methanesulfonyloxy-propyl)-*N*-methyl-methanesulfonamide for 1-(3-chloropropyl)pyrrolidin-2-one. The corresponding HCl salt was prepared by the addition of 1N HCl in ether to a solution of the product in ethyl acetate. The HCl salt precipitated out on concentration.  $^1\text{H}$  NMR of **11**·HCl:
- 20 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.8 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.56 (d,  $J$  = 11 Hz, 1H), 3.42 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H), 3.16 (bs, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 4H), 1.99 (q,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 1.72 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H), 1.56 (bs, 2H), 1.30 (m, 1H), 0.98 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H). MS (ES) 458  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Example 12****12**

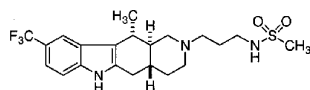
WO 02/089729

PCT/US02/13856

Compound **12** was synthesized following the procedure described in Example 5, substituting 4-(2-chloro-ethyl)-morpholin-3-one for 1-(3-chloropropyl)pyrrolidin-2-one. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.42 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.75 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H). MS (ES) 436 [M+H]<sup>+</sup>.

**Example 13****13**

Compound **13** was synthesized following the procedure described in Example 5, substituting 3-(3-chloro-propyl)-oxazolidin-2-one for 1-(3-chloropropyl)pyrrolidin-2-one. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.24 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.39 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.25 (m, 1H). MS (ES) 436 [M+H]<sup>+</sup>.

**Example 14****14**

Compound **14** was prepared in three steps from compound **4a**, as follows.

**Step A.** A mixture of compound **4a**, (5.5 g, 17.6 mmol), N-(3-bromopropyl)phthalimide (5.5 g, 20.5 mmol), sodium bicarbonate (5.0 g, 63.1 mmol)

WO 02/089729

PCT/US02/13856

and sodium iodide (0.50 g, 3.33 mmol) in DMF (50 mL) was heated at 90 °C overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a solvent system consisting of

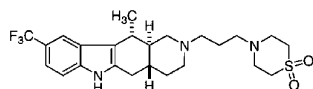
5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH in 40:1:0.1 ratio by volume to give the desired phthalimide intermediate.

**Step B.** The product from step A was dissolved in ethanol (75 mL) and treated with hydrazine monohydrate (15 mL) at reflux overnight. Upon cooling to room

10 temperature, the precipitate was removed by filtration and the filtrate was concentrated, and purified by flash chromatography on silica gel, eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH in 10:1:0.1 ratio by volume to give the corresponding amine.

**Step C.** Compound **14** was prepared by treating a sample of the amine compound from step B with methanesulfonyl chloride in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (bs, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.78 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (, 1H). MS (ES) 444

20 [M+H]<sup>+</sup>.

**Example 15****15**

Compound **15** was prepared by treating a sample of the amine from step B of Example 14 with vinylsulfone in ethanol at refluxing temperature for 30 min. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11.2 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.08 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.78 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H). MS (ES) 484 [M+H]<sup>+</sup>.

30



WO 02/089729

PCT/US02/13856

**Example 16**

The MCHR modulatory activity of the compounds of the invention can be assessed using the *in vitro* and *in vivo* assay methods described above.

- 5 Exemplary *in vitro* methods include fluorometric imaging plate reader (FLIPR) functional assays (*see, e.g., G Protein-Coupled Receptors* (1999) pp. 105-108 (T. Haga, G. Bernstein, eds.) CRC Press; Lembo *et al.* (1999) *Nature Cell Biol.* 1:267-271; Saito *et al.* (1999) *Nature* 400:265-269; Wood *et al.* (2000) *Eur. J. Pharmacol.* 396:1-8 and Miller *et al.* (1999) *J. Biomol. Screen.* 4:249-258) and radioligand binding
- 10 assays (*see, e.g., Receptor Binding Techniques* (1999) pp. 37-47 (M. Keen, ed.) Humana Press; Buckley *et al.* (1989) *Mol. Pharmacol.* 35:469-476; Mihara *et al.* (1994) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268:1122-1128; Newman *et al.* (2000) *Eur. J. Pharmacol.* 397:255-262 and Audinot *et al.* (2001) *Br. J. Pharmacol.* 133:371-378).

Exemplary compounds demonstrated MCHR1 modulatory activity.

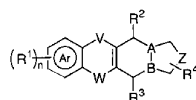
- 15 All publications and patent applications cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication or patent application were specifically and individually indicated to be incorporated by reference. Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and
- 20 example for purposes of clarity of understanding, it will be readily apparent to those of ordinary skill in the art in light of the teachings of this invention that certain changes and modifications may be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims.

WO 02/089729

PCT/US02/13856

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1 1. A compound having the formula (I):



I

4 or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein

5 A and B are independently selected from the group consisting of CR'  
6 and N, wherein R' is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
7 arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> and -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

8 V is selected from the group consisting of a bond, -O-, -S-, -C(O)-, -  
9 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

10 W is selected from the group consisting of -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -  
11 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

12 Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-  
13 C<sub>3</sub>)alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from  
14 the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl,  
15 arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;

16 each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of  
17 hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -OR''', -SR''', aryl, arylalkyl, -  
18 NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -  
19 N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>, wherein R''' is  
20 selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;






21 R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of  
22 hydrogen, -OR''', =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl and aryl, wherein R''' is selected from the  
23 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

24 R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR''', -C(O)R<sup>7</sup>, -  
25 CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl and aryl, wherein R''' is selected from the  
26 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

27 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of  
28 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered

WO 02/089729

PCT/US02/13856

- 29 ring containing from one to three heteroatoms;  
 30  $R^7$  and  $R^8$  are independently selected from the group consisting of  
 31 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;  
 32  $R^9$  is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;  
 33 the subscript m is an integer from 1 to 2;  
 34 the subscript n is an integer from 0 to 8; and
- 35  represents a single or fused aryl or heteroaryl ring, wherein said  
 36 heteroaryl ring contains from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of  
 37 N, O and S;  
 38 with the proviso that  $R_2$  is not hydrogen when
- 39  is benzene, A and B are both CH, V is a bond, W is  $-N(R'')$ - and Z is  $-NR-CH_2-$ .
- 1                    2.    The compound of Claim 1, wherein
- 2                     is selected from the group consisting of benzene, naphthalene, pyrrole,  
 3 pyrazole, imidazole, pyrazine, oxazole, isoxazole, thiazole, furan, thiophene, pyridine,  
 4 pyrimidine, benzothiazole, purine, benzimidazole, indole, isoquinoline, quinoxaline and  
 5 quinoline.
- 1                    3.    The compound of Claim 1, wherein
- 2                     is benzene and the subscript n is an integer from 0 to 4.
- 1                    4.    The compound of Claim 1, wherein
- 2                     is substituted benzene.
- 1                    5.    The compound of Claim 1, wherein A and B are both  $C(R')$ .
- 1                    6.    The compound of Claim 1, wherein A is  $C(R')$  and B is N.
- 1                    7.    The compound of Claim 1, wherein V is selected from the group  
 2 consisting of a bond,  $-C(O)-$  and  $-N(R'')$ .
- 1                    8.    The compound of Claim 1, wherein W is selected from the group

WO 02/089729

PCT/US02/13856

2 consisting of a bond, -C(O)- and -N(R'')-.

1                   **9.**     The compound of Claim 1, wherein W is -NH-.

1                   **10.**    The compound of Claim 1, wherein V is a bond and W is -  
2 N(R'')-.

1                   **11.**    The compound of Claim 1, wherein A and B are both C(R'), V is  
2 a bond and W is -N(R'')-.

1                   **12.**    The compound of Claim 1, wherein V is -C(O)- and W is -  
2 N(R'')-.

1                   **13.**    The compound of Claim 1, wherein V is -N(R'')- and W is -  
2 C(O)-.

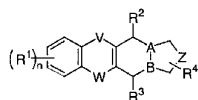
1                   **14.**    The compound of Claim 1, wherein Z is -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-.

1                   **15.**    The compound of Claim 14, wherein Z is -N(R)-CH<sub>2</sub>-.

1                   **16.**    The compound of Claim 14, wherein R is (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl or  
2 heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl.

1                   **17.**    The compound of Claim 1, wherein R<sup>2</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl or aryl.

1                   **18.**    The compound of Claim 1, having the formula (II):



2  
3                   **II**

4 wherein

5                   A and B are independently selected from the group consisting of CR'  
6 and N, wherein R' is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,  
7 arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> and -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

8                   V is selected from the group consisting of a bond, -O-, -S-, -C(O)-, -  
9 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

10                   W is selected from the group consisting of -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -  
11 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

12                   Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-

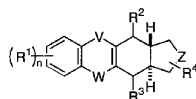
WO 02/089729

PCT/US02/13856

13 C<sub>3</sub>alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from  
 14 the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl,  
 15 arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;  
 16 each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of  
 17 hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, -OR<sup>'''</sup>, -SR<sup>'''</sup>, aryl, arylalkyl, -  
 18 NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -  
 19 N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>, wherein R<sup>'''</sup> is  
 20 selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;  
 21 R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of  
 22 hydrogen, -OR<sup>'''</sup>, =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the  
 23 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;  
 24 R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR<sup>'''</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -  
 25 CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the  
 26 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;  
 27 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of  
 28 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered  
 29 ring containing from one to three heteroatoms;  
 30 R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from the group consisting of  
 31 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;  
 32 R<sup>9</sup> is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;  
 33 the subscript m is an integer from 1 to 2; and  
 34 the subscript n is an integer from 0 to 8;  
 35 with the proviso that R<sub>2</sub> is not hydrogen when A and B are both CH, V is a bond, W is -  
 36 N(R<sup>'''</sup>)- and Z is -NR-CH<sub>2</sub>-.

1 19. The compound of Claim 18, wherein A and B are both C(R<sup>1</sup>).

1 20. The compound of Claim 19, having the formula (III):



III

4 wherein

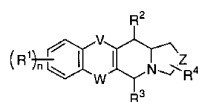
WO 02/089729

PCT/US02/13856

- 5 V is selected from the group consisting of a bond, -O-, -S-, -C(O)-, -  
6 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;  
7 W is selected from the group consisting of -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -  
8 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;  
9 Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>3</sub>)alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from  
11 the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl,  
12 arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;  
13 each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of  
14 hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, -OR''', -SR''', aryl, arylalkyl, -  
15 NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -  
16 N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>, wherein R''' is  
17 selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;  
18 R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of  
19 hydrogen, -OR''', =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R''' is selected from the  
20 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;  
21 R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR''', -C(O)R<sup>7</sup>, -  
22 CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R''' is selected from the  
23 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;  
24 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of  
25 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered  
26 ring containing from one to three heteroatoms;  
27 R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from the group consisting of  
28 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;  
29 R<sup>9</sup> is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;  
30 the subscript m is an integer from 1 to 2; and  
31 the subscript n is an integer from 0 to 8;  
32 with the proviso that R<sub>2</sub> is not hydrogen when V is a bond, W is -N(R'')- and Z is -NR-  
33 CH<sub>2</sub>-.
- 1 21. The compound of Claim 1, having the formula (IV):

WO 02/089729

PCT/US02/13856



IV

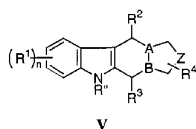
2  
3  
4 wherein

5 V is selected from the group consisting of a bond, -O-, -S-, -C(O)-, -  
6 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;  
7 W is selected from the group consisting of -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -  
8 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;  
9 Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>3</sub>)alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from  
11 the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl,  
12 arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;  
13 each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of  
14 hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, -OR''', -SR''', aryl, arylalkyl, -  
15 NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -  
16 N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>, wherein R''' is  
17 selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;  
18 R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of  
19 hydrogen, -OR''', =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R''' is selected from the  
20 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;  
21 R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR''', -C(O)R<sup>7</sup>, -  
22 CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R''' is selected from the  
23 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;  
24 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of  
25 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered  
26 ring containing from one to three heteroatoms;  
27 R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from the group consisting of  
28 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;  
29 R<sup>9</sup> is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;  
30 the subscript m is an integer from 1 to 2; and  
31 the subscript n is an integer from 0 to 8.

WO 02/089729

PCT/US02/13856

1                    22.    The compound of Claim 1, having the formula (V):



2                    3                    4    wherein

5                    A and B are independently selected from the group consisting of CR'

6                    and N, wherein R' is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl,

7                    arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> and -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

8                    Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-

9                    C<sub>3</sub>)alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from

10                  the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl,

11                  arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;

12                  each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of

13                  hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, -OR<sup>'''</sup>, -SR<sup>'''</sup>, aryl, arylalkyl, -

14                  NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -

15                  N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>, wherein R<sup>'''</sup> is

16                  selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

17                  R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of

18                  hydrogen, -OR<sup>'''</sup>, =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the

19                  group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

20                  R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR<sup>'''</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -

21                  CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the

22                  group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

23                  R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of

24                  hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered

25                  ring containing from one to three heteroatoms;

26                  R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from the group consisting of

27                  hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;

28                  R<sup>9</sup> is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;

29                  the subscript m is an integer from 1 to 2; and



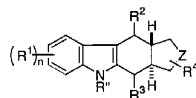
WO 02/089729

PCT/US02/13856

the subscript n is an integer from 0 to 8;  
with the proviso that R<sub>2</sub> is not hydrogen when A and B are both CH and Z is -NR-CH<sub>2</sub>-.

23. The compound of Claim 22, wherein A and B are both C(R').

24. The compound of Claim 22, having the formula (VI):



VI

wherein

Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl, arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;

each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, -OR<sup>'''</sup>, -SR<sup>'''</sup>, aryl, arylalkyl, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, -OR<sup>'''</sup>, =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR<sup>'''</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered ring containing from one to three heteroatoms;

R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;

R<sup>9</sup> is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;

the subscript m is an integer from 1 to 2; and

WO 02/089729

PCT/US02/13856

27 the subscript n is an integer from 0 to 8;

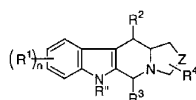
28 with the proviso that R<sub>2</sub> is not hydrogen when Z is -NR-CH<sub>2</sub>-.

1                   25. The compound of Claim 22, wherein A and B are both C(R') and  
2 Z is -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-.

1                   26. The compound of Claim 25, wherein R is heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-  
2 C<sub>7</sub>)alkyl.

1                   27. The compound of Claim 22, wherein A and B are both C(R'), Z  
2 is -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene- and R<sup>2</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl or aryl.

1                   28. The compound of Claim 22, having the formula (VII):



VII

4 wherein

5                   Z is selected from the group consisting of -N(R)-, -N(R)-(C<sub>1</sub>-  
6 C<sub>3</sub>)alkylene- and -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene -N(R)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylene-, wherein R is selected from  
7 the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl,  
8 arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;

9                   each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of  
10 hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, -OR<sup>'''</sup>, -SR<sup>'''</sup>, aryl, arylalkyl, -  
11 NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -  
12 N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>, wherein R<sup>'''</sup> is  
13 selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

14                   R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of  
15 hydrogen, -OR<sup>'''</sup>, =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the  
16 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

17                   R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR<sup>'''</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -  
18 CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl and aryl, wherein R<sup>'''</sup> is selected from the  
19 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl;

20                   R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from the group consisting of

WO 02/089729

PCT/US02/13856

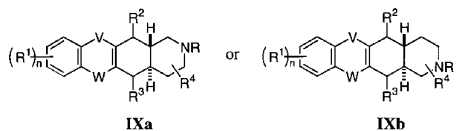
21 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered  
 22 ring containing from one to three heteroatoms;

23  $R^7$  and  $R^8$  are independently selected from the group consisting of  
 24 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;

25  $R^9$  is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;  
 26 the subscript m is an integer from 1 to 2; and  
 27 the subscript n is an integer from 0 to 8.

1 29. The compound of Claim 28, wherein Z is -N(R)-(C<sub>1</sub>-  
 2 C<sub>3</sub>)alkylene-.

1 30. The compound of Claim 18, having the formula:



4 wherein

5 V is selected from the group consisting of a bond, -O-, -S-, -C(O)-, -  
 6 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

7 W is selected from the group consisting of -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -  
 8 N(R'')- and -N=, wherein R'' is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

9 R is selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl,

10 heterocycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyl, aryl, arylalkyl, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -

11 S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> and -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>;

12 each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of

13 hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, -OR''', -SR''', aryl, arylalkyl, -

14 NO<sub>2</sub>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -

15 N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, -CN and -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>, wherein R''' is

16 selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

17 R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from the group consisting of

18 hydrogen, -OR''', =O, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl and aryl, wherein R''' is selected from the

19 group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, aryl and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

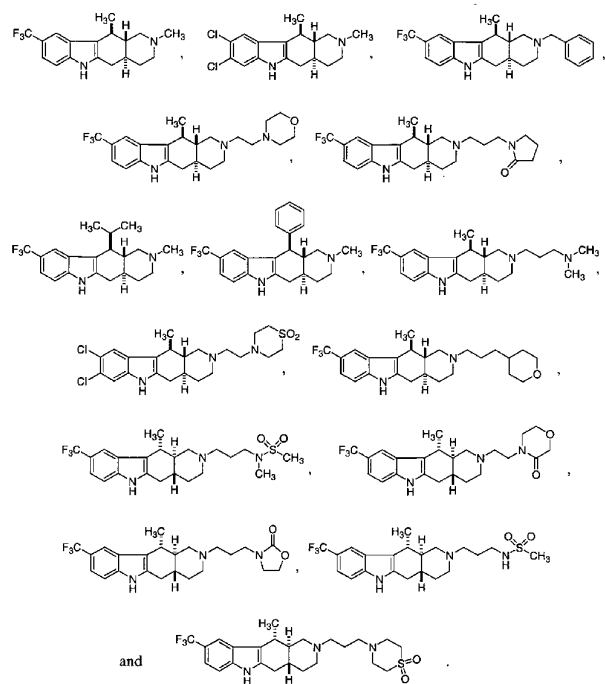
20 R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of hydrogen -OR''', -C(O)R<sup>7</sup>, -

WO 02/089729

PCT/US02/13856

- 21  $\text{CO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_5)\text{alkyl}$  and aryl, wherein  $\text{R}'''$  is selected from the  
 22 group consisting of hydrogen,  $(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{alkyl}$ , aryl and  $\text{aryl}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkyl}$ ;  
 23  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  are independently selected from the group consisting of  
 24 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl or combined to form a 4-, 5-, 6-, 7- or 8-membered  
 25 ring containing from one to three heteroatoms;  
 26  $\text{R}^7$  and  $\text{R}^8$  are independently selected from the group consisting of  
 27 hydrogen, alkyl, aryl and arylalkyl;  
 28  $\text{R}^9$  is selected from the group consisting of alkyl, aryl and arylalkyl;  
 29 the subscript m is an integer from 1 to 2; and  
 30 the subscript n is an integer from 0 to 8;  
 31 with the proviso that  $\text{R}_2$  is not hydrogen when V is a bond and W is  $-\text{N}(\text{R}'')$ -.
- 1           **31.**   The compound of Claim 30, wherein V is a bond and W is -  
 2  $\text{N}(\text{R}'')$ -.
- 1           **32.**   The compound of Claim 30, wherein V is  $-\text{C}(\text{O})-$  and W is -  
 2  $\text{N}(\text{R}'')$ -.
- 1           **33.**   The compound of Claim 30, wherein V is  $-\text{N}(\text{R}'')$ - and W is -  
 2  $\text{C}(\text{O})-$ .
- 1           **34.**   The compound of Claim 31, wherein said compound is selected  
 2 from the group consisting of the group consisting of:

**PCT/US02/13856**



and

34

1                    35.    A composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier  
2    or excipient and a compound of Claim 1.

1                   **36.**     A method for treating a condition or disorder selected from the  
2     group consisting of obesity, an eating disorder, an anxiety disorder and a mood  
3     disorder, comprising

4 administering to a subject in need thereof a therapeutically effective  
5 amount of a compound of Claim 1.

WO 02/089729

PCT/US02/13856

- 1                   **37.**    The method of Claim 36, wherein said compound modulates  
2    MCHR.
- 1                   **38.**    The method of Claim 36, wherein said compound is administered  
2    in combination with an anti-obesity agent, an antidepressant or an anxiolytic agent.
- 1                   **39.**    The method of Claim 36, wherein said compound is administered  
2    orally.
- 1                   **40.**    The method of Claim 36, wherein said compound is administered  
2    parenterally.
- 1                   **41.**    A method for modifying eating behavior, comprising  
2                   administering to a subject in need thereof a therapeutically effective  
3    amount of a compound of Claim 1.
- 1                   **42.**    The method of Claim 41, wherein food intake is decreased.
- 1                   **43.**    The method of Claim 41, wherein food intake is increased.
- 1                   **44.**    A method for treating a condition or disorder mediated by  
2    MCHR, comprising  
3                   administering to a subject in need thereof a therapeutically effective  
4    amount of a compound of Claim 1.
- 1                   **45.**    The method of Claim 44, wherein said condition or disorder is  
2    selected from the group consisting of obesity, an eating disorder, an anxiety disorder  
3    and a mood disorder.
- 1                   **46.**    The method of Claim 45, wherein said eating disorder is  
2    anorexia nervosa.
- 1                   **47.**    The method of Claim 45, wherein said anxiety disorder is  
2    selected from the group consisting of anxiety, panic disorder and obsessive-compulsive  
3    disorder.
- 1                   **48.**    The method of Claim 45, wherein said mood disorder is  
2    depression.
- 1                   **49.**    A method for modulating MCHR, comprising  
2                   contacting a cell with a compound of Claim 1.

WO 02/089729

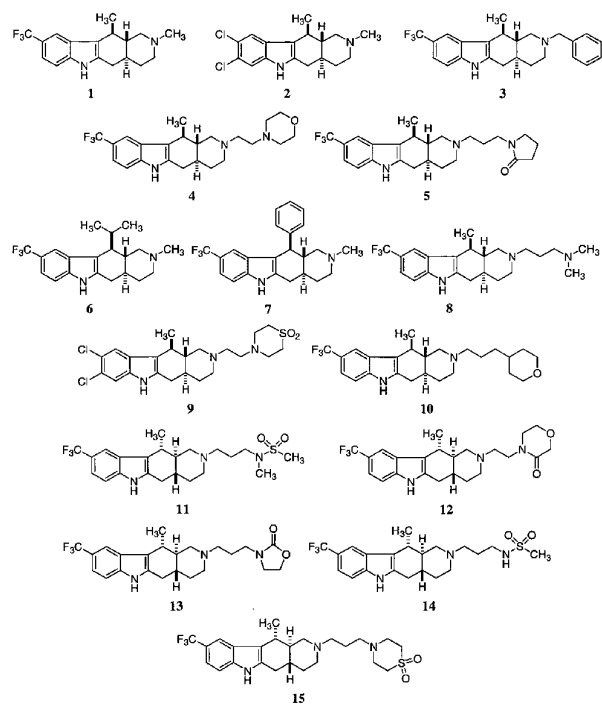
PCT/US02/13856

- 1                   **50.**   The method of Claim 49, wherein said compound is an MCHR  
2 antagonist.
- 1                   **51.**   The method of Claim 49, wherein said compound is an MCHR  
2 agonist.

WO 02/089729

PCT/US02/13856

FIG. 1





## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/089729 A3**

(51) International Patent Classification: A61K 31/437, C07D 471/04 (74) Agents: SMITH, Christopher, J. et al.; Tularik Inc., Two Corporate Drive, So. San Francisco, CA 94080 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/13856

(22) International Filing Date: 3 May 2002 (03.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/288,665 4 May 2001 (04.05.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): TULARIK INC. [US/US]; Two Corporate Drive, So. San Francisco, CA 94080 (US).

(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, 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, GI, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, 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 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:  
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US onlyPublished:  
with international search report(88) Date of publication of the international search report:  
3 April 2003

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.



WO 02/089729 A3

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Compounds, compositions and methods are provided that are useful in the treatment and/or prevention of a condition or disorder mediated by a G-protein coupled receptor. In particular, the compounds of the invention are useful in the treatment and/or prevention of eating disorders, obesity, anxiety disorders and mood disorders.

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US02/13856
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/437; C07D 471/04 US CL : 514/228.2, 285; 544/58.2; 546/70 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) U.S. : 514/228.2, 285; 544/58.2; 546/70 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 practicable, search terms used) STN/CAS, structure search		
<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	ISHIKURA ET AL., A Novel Entry to Pyrrodo [4,3-b]Carbazoles: An Efficient Synthesis of Elipiticine, Chemical Abstracts, Vol. 132, abstract 237230, 2000.	1-51
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 undermind 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 July 2002 (11.07.2002)		Date of mailing of the international search report 02 DEC 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Richard L. Raymond Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## 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 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 チェン, シャオキー  
アメリカ合衆国 9 4 4 0 2 カリフォルニア州, サン マテオ, ホバート アベニュー 6 4 0
- (72)発明者 ダイ, カン  
アメリカ合衆国 9 4 7 0 6 カリフォルニア州, アルバニー, アpartment 1 1 1 7, ピアース ストリート 5 3 5
- (72)発明者 ファン, ピンチェン  
アメリカ合衆国 9 4 5 3 6 カリフォルニア州, フレモント, アpartment 1 2 6, モウリー アベニュー 8 4 5
- (72)発明者 ホワン, シュウギ  
アメリカ合衆国 9 4 0 6 6 カリフォルニア州, サン ブルーノ, ナンバー 4, サン ルイス アベニュー 2 3 3
- (72)発明者 リ, レビン  
アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州, パーリングейム, デイビス ドライブ 2 1 0 0
- (72)発明者 ミハリク, ジェフリー, トーマス  
アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州, サン フランシスコ, ナンバー 5 2 3, サード ロード 3 0 0

F ターム(参考) 4C065 AA05 AA18 AA19 BB04 CC09 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK02  
LL02 PP07 PP16 PP17  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA12 ZA15  
ZA69 ZA70 ZC41 ZC42