

(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2007-519618

(P2007-519618A)

(43) 公表日 平成19年7月19日(2007.7.19)

(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
C 07 D 213/80 (2006.01)	C 07 D 213/80	4 B 05 O
A 61 K 31/455 (2006.01)	A 61 K 31/455	4 C 05 S
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	4 C 08 S
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 3/10	4 H 006
A 61 P 3/06 (2006.01)	A 61 P 3/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く

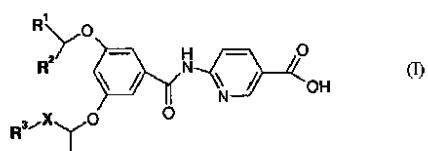
(21) 出願番号	特願2006-542008 (P2006-542008)	(71) 出願人	300022641 アストラゼネカ アクチボラグ スウェーデン国 151 85 セーデル テルイエ (無番地)
(86) (22) 出願日	平成16年12月2日 (2004.12.2)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月12日 (2006.7.12)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(86) 國際出願番号	PCT/GB2004/005068	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02005/056530	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成17年6月23日 (2005.6.23)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	0328178.9		
(32) 優先日	平成15年12月5日 (2003.12.5)		
(33) 優先権主張國	英國 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】グルコキナーゼ (G L K) 活性化剤として有用なベンゾイルアミノピリジルカルボン酸誘導体

## (57) 【要約】

式(I)の化合物(式中、R<sup>1</sup>は水素およびC<sub>1~4</sub>アルキルから選択され；R<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>-C(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)-、R<sup>4</sup>=C(R<sup>6</sup>)-およびR<sup>7a</sup>C(R<sup>7b</sup>)=C(R<sup>6</sup>)-から選択され；R<sup>3</sup>-X-はメチル、メトキシメチルから選択され；R<sup>4</sup>は(場合により置換された)C<sub>1~4</sub>アルキル、フェニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルおよびヘテロアリールから選択され；R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>は水素、フルオロおよびC<sub>1~4</sub>アルキルから独立して選択され；R<sup>6</sup>は水素およびC<sub>1~4</sub>アルキルから選択され；R<sup>7a</sup>およびR<sup>7b</sup>は場合により置換されたC<sub>1~4</sub>アルキルである)、またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物が記載される。G L K活性化剤としてのそれらの使用、それらを含有する医薬組成物、およびそれらの製造のための工程も記載される。

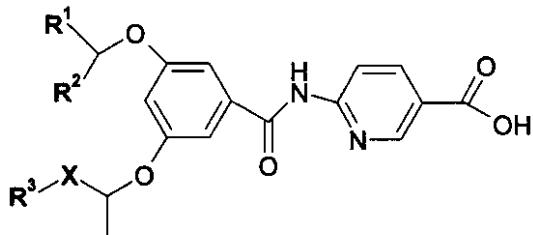


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物：

## 【化1】

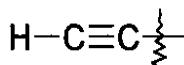


10

式(I)

(式中、R<sup>1</sup>は水素およびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから選択され；R<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>-C(R<sup>5</sup><sup>a</sup>R<sup>5</sup><sup>b</sup>)-、R<sup>4</sup>=C(R<sup>6</sup>)-およびR<sup>7</sup><sup>a</sup>C(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)=C(R<sup>6</sup>)-から選択され；R<sup>3</sup>-X-はメチル、メトキシメチルおよび：

## 【化2】



20

から選択され；

R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、フェニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルおよびヘテロアリールから選択され、ここでR<sup>4</sup>は場合によりR<sup>8</sup>から独立して選択される1または2種の置換基によって置換され；

R<sup>5</sup><sup>a</sup>およびR<sup>5</sup><sup>b</sup>は水素、フルオロおよびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから独立して選択され；

R<sup>6</sup>は水素およびC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから選択され；

R<sup>7</sup><sup>a</sup>およびR<sup>7</sup><sup>b</sup>はC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから独立して選択され、ここでR<sup>7</sup><sup>a</sup>およびR<sup>7</sup><sup>b</sup>は場合によりR<sup>8</sup>から独立して選択される1または2種の置換基によって置換され；

R<sup>8</sup>はC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシ、フルオロおよびクロロから独立して選択され；

30

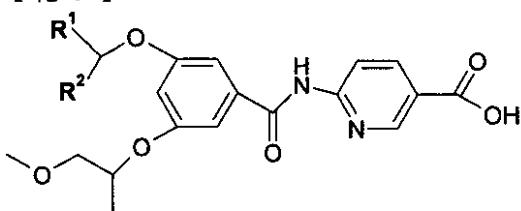
ただし：

(i)少なくともR<sup>5</sup><sup>a</sup>およびR<sup>5</sup><sup>b</sup>の1種はフルオロであり；そして  
(ii)R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>=C(R<sup>6</sup>)-の場合、R<sup>4</sup>はC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルである）、またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

式(Ia)の化合物：

## 【化3】



40

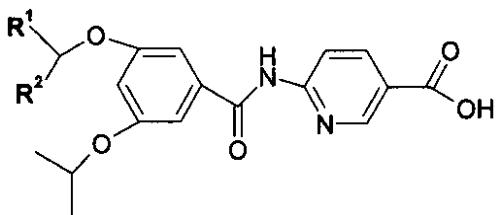
式(Ia)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は請求項1で定義したとおりである)である、請求項1で記載した式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項 3】

式(Ic)の化合物：

## 【化4】



式(Ic)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は請求項1で定義したとおりである)である、請求項1で記載した式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。 10

## 【請求項4】

R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>-C(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>) -である、請求項1~3のいずれかにおいて記載した化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項5】

R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>=C(R<sup>6</sup>) -である、請求項1~3のいずれかにおいて記載した化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項6】

請求項1で記載した式(I)の化合物(式中:

R<sup>1</sup>は水素であり;

R<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>-C(R<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>) -およびR<sup>4</sup>=C(R<sup>6</sup>) -から選択され;

R<sup>3</sup>-X-はメチルおよびメトキシメチルから選択され;

R<sup>4</sup>はフェニルおよびC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキルから選択され、ここでR<sup>4</sup>は場合によりR<sup>7</sup>から独立して選択される1または2種の置換基によって置換され;

R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>は水素およびフルオロから独立して選択され;

R<sup>6</sup>は水素であり;

R<sup>7</sup>はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ、フルオロおよびクロロから独立して選択され;

ただし:

(i i i)少なくともR<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>の1種はフルオロであり;そして 30

(i v)R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>=C(R<sup>6</sup>) -の場合、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>シクロアルキルである)、またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

## 【請求項7】

R<sup>7</sup>が置換されていない、請求項6で記載した式(I)の化合物;またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

## 【請求項8】

R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>の両方がフルオロである、請求項6で記載した式(I)の化合物;またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

## 【請求項9】

化合物が以下のもの;

6-[[(3-[[(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエチル)オキシ]-5-{[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}フェニル)カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボン酸;

6-[{(3-[[(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエチル)オキシ]フェニル)カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボン酸;

6-{[(3-[[(2-シクロペンチリデンエチル)オキシ]-5-{[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}フェニル)カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボン酸;および

6-{[(3-[[(2-シクロペンチリデンエチル)オキシ]-5-{[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸;

20

30

40

50

またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグから選択される、請求項1で記載した式(I)の化合物。

**【請求項10】**

請求項1~9のいずれか1つで記載した式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを、薬剤的に受容できる希釈剤またはキャリアと一緒に含有する、医薬組成物。

**【請求項11】**

薬物としての使用のための、請求項1~9のいずれか1つで記載した式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

**【請求項12】**

GLKにより媒介される疾患、とりわけ2型糖尿病の治療のための薬物の製造における使用のための、請求項1~9のいずれか1つで記載した式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

**【請求項13】**

有効量の、請求項1~9のいずれか1つで記載した式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを、GLK媒介疾患、とりわけ糖尿病の治療が必要な哺乳動物に投与することにより、かかる疾患を治療する方法。

**【請求項14】**

糖尿病および肥満の組み合わせた治療または予防において使用のための薬物の製造における、請求項1~9のいずれか1つで記載した式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用。

**【請求項15】**

肥満の治療または予防において使用のための薬物の製造における、請求項1~9のいずれか1つで記載した、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用。

**【請求項16】**

肥満および糖尿病の組み合わせた治療が必要な哺乳動物に、有効量の、請求項1~9のいずれか1つで記載した式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することによる、かかる治療のための方法。

**【請求項17】**

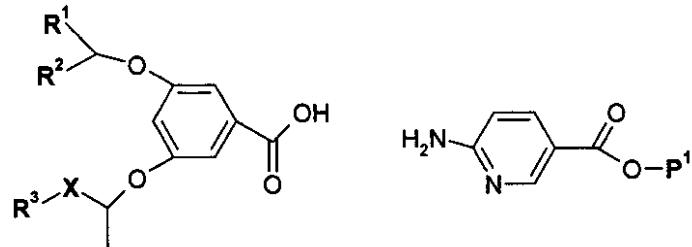
肥満の治療が必要な哺乳動物に、有効量の、請求項1~9のいずれか1つで記載した式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することによる、かかる治療のための方法。

**【請求項18】**

以下のことを含む、請求項1で記載した式(I)の化合物、またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の製造のための工程：

(a) 式(I I I a)の酸または活性化されたその誘導体と式(I I I b)の化合物：

**【化5】**



式(I I I a)

式(I I I b)

(式中、P<sup>1</sup>は水素または保護基である)の反応；または  
(b)式(I I I c)の化合物：

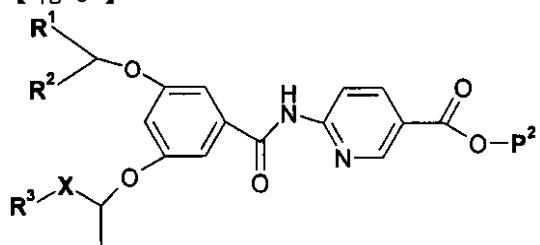
10

20

30

40

## 【化6】

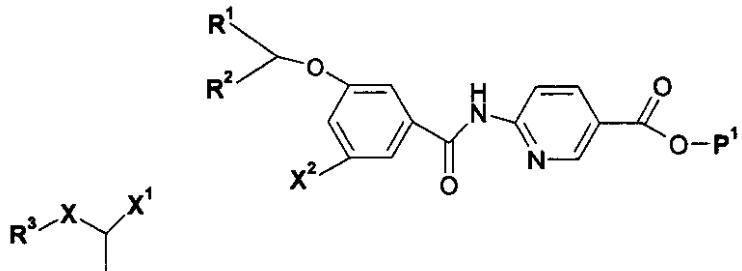


式 (IIIc)

10

(式中、P<sup>2</sup>は保護基である)の脱保護；または  
(c)式(IIId)の化合物と式(IIIf)の化合物：

## 【化7】



式 (IIId)

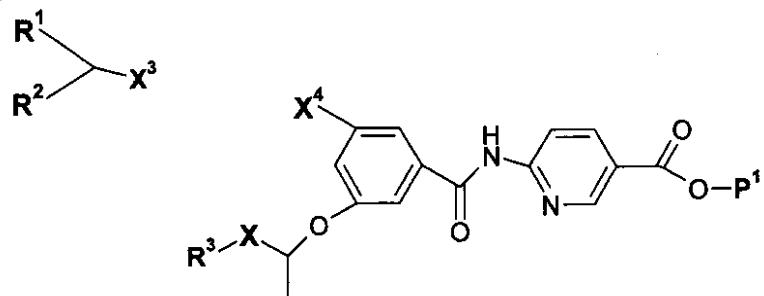
式 (IIIf)

20

(式中、X<sup>1</sup>は脱離基であり、X<sup>2</sup>はヒドロキシリル基であるか、またはX<sup>1</sup>はヒドロキシリル基であり、X<sup>2</sup>は脱離基であり、そしてP<sup>1</sup>は水素または保護基である)の反応；または

(d)式(IIIf)の化合物と式(IIIf)の化合物：

## 【化8】



式 (IIIf)

式 (IIIf)

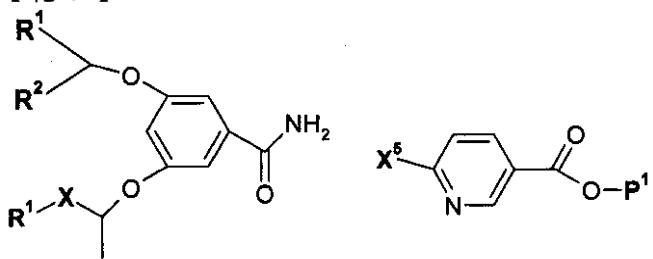
30

(式中：X<sup>3</sup>は脱離基であり、X<sup>4</sup>はヒドロキシリル基であるか、またはX<sup>3</sup>はヒドロキシリル基であり、X<sup>4</sup>は脱離基であり、ここでP<sup>1</sup>は水素または保護基である)の反応；または

(e)式(IIIf)の化合物と式(IIIf)の化合物：

40

【化 9】



式 (I I I h)

式 ( I I I i )

10

(式中:  $X^5$  は脱離基であり、そして  $P^1$  は水素または保護基である) の反応; およびその後、必要な場合:

i ) 式 ( I ) の化合物を別の式 ( I ) の化合物に変換すること；  
i i ) いずれかの保護基を除去すること；  
i i i ) その塩、プロドラッグまたは溶媒和物を形成すること。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、グルコキナーゼ（G L K）を介して媒介される疾患または医学的状態の治療または予防に有用で、インスリン分泌のためのグルコース閾値の低下を導く、ベンゾイルアミノピリジルカルボン酸の群に関する。さらに、該化合物は肝グルコース取り込みを増加させることにより血糖を低下させることが予想されている。そのような化合物は、2型糖尿病および肥満の治療に有用性がある可能性がある。本発明はまた、上記化合物を含む医薬組成物および上記化合物を使用することによる、G L Kに媒介される疾患の治疗方法に関する。

20

【背景技术】

【 0 0 0 2 】

臍臓 細胞および肝実質細胞において、主要な細胞膜グルコーストランスポーターは GLUT2である。生理的グルコース濃度において、GLUT2が膜を横切ってグルコースを輸送する速度は、これらの細胞における全体的なグルコース取り込み速度に対して律速ではない。グルコース取り込みの速度は、グルコキナーゼ(GLK)によって触媒される、グルコースからグルコース-6-ホスフェート(G-6-P)へのりん酸化の速度によって限定される[1]。GLKはグルコースに対して高い(6~10mM) Kmを有し、生理的濃度のG-6-Pによって阻害されない[1]。GLK発現はいくつかの組織および細胞型、最も顕著には臍臓細胞および肝細胞(hepatocyte)に限定される[1]。これらの細胞では、GLK活性はグルコース利用に関して律速であり、従ってグルコース誘発インスリン分泌および肝グリコーゲン合成の程度を調節する。これらの過程は全身のグルコースホメオスタシスの維持に重要であり、両方とも糖尿病では正常に機能しない[2]。

20

[ 0 0 0 3 ]

糖尿病の1種のサブタイプ、若年性2型成人発症型糖尿病(MODY 2)では、糖尿病はGLK機能損失突然変異によって引き起こされる[3、4]。MODY 2患者における高血糖症は膵臓および肝臓両方における不完全なグルコース利用の結果である[5]。MODY患者の膵臓における不完全なグルコース利用は、グルコース刺激インスリン分泌のための閾値上昇を引き起こす。逆に、まれなGLKの活性化突然変異はこの閾値を低下させ、その結果、家族性インスリン過剰症を引き起こす[6、6a、7]。MODY

2 糖尿病で認められる低下した G L K 活性に加え、肝グルコキナーゼ活性は 2 型糖尿病でも低下している [ 8 ]。重要なことには、G L K の全体的または肝選択的過剰発現は、疾患の食餌的および遺伝的モデルの両方において、糖尿病表現型の発生を妨害するか、または覆す [ 9 ~ 12 ]。さらに、フラクトースによる 2 型糖尿病の急性治療は、肝グルコ

ース利用の刺激により耐糖性を改善する [13]。この作用は、以下に記載の機序により、肝細胞におけるフラクトース誘発サイトソルGLK活性の上昇を介して媒介されると考えられている [13]。

#### 【0004】

肝GLK活性は、GLK調節蛋白質(GLKR P)との結合により阻害される。GLK/GLKR P複合体はGLKR Pへのフラクトース-6-ホスフェート(F6P)結合により安定化され、フラクトース-1-ホスフェート(F1P)によるこの糖ホスフェートの置換により脱安定化される。F1Pは食物フラクトースのフラクトキナーゼ媒介りん酸化により生成される。結果として、F6Pは吸収後状態において上昇するが、F1Pは食事後状態において優勢であるというように、GLK/GLKR P複合体統合性および肝GLK活性は、食物摂取依存的様式で調節される。肝細胞と対照的に、臍臓細胞はGLK/GLKR Pの非存在下においてGLKを発現する。したがって、細胞GLK活性はその基質、グルコースの有効性によってもっぱら調節される。小分子は直接、またはGLK/GLKR P複合体の脱安定化のいずれかによりGLKを活性化することができます。前者のクラスの化合物は肝臍および臍臍の両方においてグルコース利用を刺激すると予想されるが、後者はもっぱら肝臍において作用すると予想されている。しかし、2型糖尿病は両方の組織における不完全なグルコース利用が特徴であるため、どちらの特徴を持つ化合物も、かかる疾患の治療に治療的利点を有すると予想される。

#### 【0005】

GLKおよびGLKR PならびにK<sub>ATP</sub>チャネルは、エネルギーバランスの調節および食物摂取の制御において重要な脳の領域である、視床下部のニューロンに発現される [14~18]。これらのニューロンは、食欲亢進および食欲抑制神経ペプチドを発現することが示されていて [15、19、20]、周囲のグルコース濃度の変化によって阻害されるか、または興奮する、視床下部内のグルコース感知ニューロンであると考えられている [17、19、21、22]。グルコースレベルの変化を感じるこれらのニューロンの能力は、多様な遺伝的および実験的に誘発された肥満モデルにおいて欠陥がある [23~28]。グルコキナーゼの競合的拮抗剤である、グルコース類似体の脳室内(icv)注入は、痩せたラットにおいて食物摂取を刺激する [29、30]。対照的にグルコースのicv注入は摂食を抑制する [31]。したがって、GLKの小分子活性化剤はGLKの中核作用を介して、食物摂取および体重増加を減少させる可能性がある。したがって、GLK活性化剤は、糖尿病に加え、肥満を含む摂食障害の治療において治療的用途を有する可能性がある。視床下部作用は、2型糖尿病の治療のためにグルコースホメオスタシスを正常化することにおいて肝臍および/または臍臍で作用する同種の化合物の作用に相加的または相乗的であることになる。したがって、GLK/GLKR P系は、(糖尿病および肥満の両方に利点を有する)潜在的な“ダイアベシティー(Diabetesity)”標的として記載することができる。

#### 【0006】

WO0058293およびWO01/44216(Roche)では、一連のベンジルカルバモイル化合物がグルコキナーゼ活性化剤として記載されている。そのような化合物がGLKを活性化する機序は、GLK活性がNADH産生に繋がり、次にそれを光学的に測定するアッセイにおいて、そのような化合物の直接作用を測定することにより評価される実施例Aに記載のin vitroアッセイの詳細を参照されたい。本発明の多くの化合物は、公知のGLK活性化剤に比較して好ましい選択性を示すことができる。

#### 【0007】

WO9622282、WO9622293、WO9622294、WO9622295、WO9749707およびWO9749708は、本発明に開示された化合物に構造的に類似するパソプレッシン薬として有用な化合物の製造に使用されるいくつかの中間体を開示する。構造的に類似した化合物は、WO9641795およびJP8143565(パソプレッシン拮抗作用)、JP8301760(皮膚障害予防)ならびにEP619116(骨疾患)にも開示される。

## 【0008】

WO 01/12621はc-JUN-N-末端キナーゼの阻害剤としての、イソキサゾリルピリミジンおよび関連化合物、ならびにそのような化合物を含有する医薬組成物の製造を記載する。

## 【0009】

Cushman et al [Bioorg Med Chem Lett (1991) 1(4), 211-14]は、ピリジン含有スチルベンおよびアミドの合成、および蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤としてのそれらの評価を記載する。Rogers et al [J Med Chem (1981) 24(11) 1284-7]は、環状AMPホスホジエステラーゼ阻害剤としてのメソイオンブリノン類似体を記載する。

10

## 【0010】

WO 00/26202は、抗腫瘍剤としての2-アミノ-チアゾールの製造を記載する。GB 2331748は、殺虫剤チアゾール誘導体の製造を記載する。WO 96/36619は、消化管運動改善薬としてのアミノチアゾール誘導体の製造を記載する。US 5466715およびUS 5258407は、3,4-2置換フェノール免疫刺激剤の製造を記載する。JP 58069812は、ベンズアミド誘導体を含有する血糖降下剤を記載する。US 3950351は2-ベンズアミド-5-ニトロチアゾールを記載し、Cavier et al [Eur J Med Chem-Chim Ther (1978) 13(6), 539-43]はこれらの化合物の生物学的重要性について検討する。

20

## 【発明の開示】

## 【0011】

係属中の国際特許出願番号：PCT/GB02/02873は、酵素グルコキナーゼ(GLK)の活性化剤であるベンゾイルアミノピリジルカルボン酸の群を記載する。本発明者らは驚くべきことに、いくつかの選択されたこれらの化合物を見出していて、それらはGLK酵素に対する高い効果を維持しながら、改善された水溶性と低下した血漿結合レベルのために、経口投与後に高い血漿中薬物レベルを有する。このことが、化合物のこのサブグループを、GLKを介して媒介される疾患または医学的状態の治療または予防における用途にとりわけ適切にする。

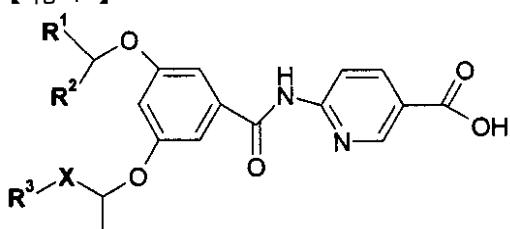
30

## 【0012】

したがって、本発明の第1の側面に従って、式(I)の化合物：

## 【0013】

## 【化1】



式(I)

40

## 【0014】

## (式中：

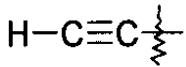
R<sup>1</sup>は水素およびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>-C(R<sup>5</sup><sup>a</sup>R<sup>5</sup><sup>b</sup>)-、R<sup>4</sup>=C(R<sup>6</sup>)-およびR<sup>7</sup><sup>a</sup>C(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)=C(R<sup>6</sup>)-から選択され；

R<sup>3</sup>-X-はメチル、メトキシメチルおよび：

## 【0015】

## 【化2】



## 【0016】

から選択され；

$R^4$  は  $C_{1 \sim 4}$  アルキル、フェニル、 $C_{3 \sim 6}$  シクロアルキルおよびヘテロアリールから選択され、ここで  $R^4$  は場合により  $R^8$  から独立して選択される 1 または 2 種の置換基によって置換され；

$R^{5a}$  および  $R^{5b}$  は水素、フルオロおよび  $C_{1 \sim 4}$  アルキルから独立して選択され；

$R^6$  は水素および  $C_{1 \sim 4}$  アルキルから選択され；

$R^{7a}$  および  $R^{7b}$  は  $C_{1 \sim 4}$  アルキルから独立して選択され、ここで  $R^{7a}$  および  $R^{7b}$  は場合により  $R^8$  から独立して選択される 1 または 2 種の置換基によって置換され；

$R^8$  は  $C_{1 \sim 3}$  アルキル、 $C_{1 \sim 3}$  アルコキシ、フルオロおよびクロロから選択され；

ただし：

(i) 少なくとも  $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  の 1 種はフルオロであり；そして

(ii)  $R^2$  が  $R^4 = C(R^6) -$  の場合、 $R^4$  は  $C_{3 \sim 6}$  シクロアルキルである）、またはその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物が提供される。

## 【0017】

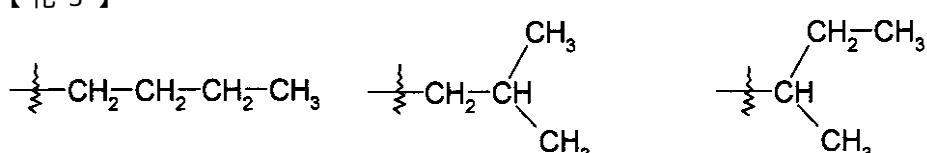
式(I)の化合物は、本発明の範囲内である、塩を形成してもよい。薬剤的に受容できる塩が好ましいが、別の塩がたとえば、化合物を単離または精製することにおいて有用であってもよい。

## 【0018】

本明細書では、“アルキル”という用語は、直鎖および分枝鎖アルキル基を共に包含する。たとえば、“ $C_{1 \sim 4}$  アルキル”はプロピル、イソプロピルおよび  $t$ -ブチルを包含する。疑いを避けるために、アルキル鎖はアルキル鎖の末端において、またはアルキル鎖の真ん中において分子の残部に結合することができる、すなわち、“アルキル”的定義は以下の構造：

## 【0019】

## 【化3】



## 【0020】

を包含し、ここで：

## 【0021】

## 【化4】



## 【0022】

は分子の残部への結合点を表す。

“ヘテロアリール”という用語は、5 ~ 6 炭素原子を含有する不飽和、単環を表し、少なくともその 1 原子は、窒素、硫黄または酸素によって置き換えられ、ここで複素環の硫黄原子は  $S(O)$  または  $S(O)_2$  に酸化されてもよい。ヘテロアリール環は、特記しない限り、窒素を介した結合が荷電した第 4 窒素を導く場合を除いては、炭素または窒素で結合してもよい。

## 【0023】

ヘテロアリールの例としては、チエニル、フラニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピ

ラジニル、ピリダジニルおよびピリミジニルが挙げられる。好ましいヘテロアリール環としては：チエニルが挙げられる。

【0024】

“C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル”という用語は、3 ~ 6炭素原子、好ましくは5 ~ 6炭素原子を含有する飽和炭素環を表す。C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルの例としては、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロブチルまたはシクロプロピルが挙げられる。好ましくは、シクロペンチルまたはシクロヘキシリル。最も好ましくはシクロペンチル。

【0025】

C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが挙げられ；C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびイソプロポキシが挙げられる。

【0026】

先に定義したある種の式(I)の化合物が1以上の不斉炭素原子のために光学活性またはラセミ型で存在する限り、本発明はその定義において、GLKを直接刺激するか、またはGLK / GLKR相互作用を阻害する特性を有する、任意のそのような光学活性またはラセミ型を包含すると理解すべきである。光学活性型の合成は、当該技術分野で公知の有機化学の標準技術、たとえば光学的に活性な出発物質からの合成により、またはラセミ型の分割により実行することができる。また、ある種の化合物は互変異性体型で存在してもよいこと、そして本発明はまた、GLKを活性化する本発明の化合物の任意およびすべての互変異性体型に関するこ<sup>10</sup>とを理解すべきである。

【0027】

式(I)の好ましい化合物は、以下のいずれか1以上のことが当てはまるものである：

(1) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> - C (R<sup>5a</sup> R<sup>5b</sup>) - である；

(2) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> - C (R<sup>5a</sup> R<sup>5b</sup>) - であり、そして R<sup>4</sup> はフェニルである；

(3) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> - C (R<sup>5a</sup> R<sup>5b</sup>) - であり、そして R<sup>4</sup> はヘテロアリールである；

(4) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> - C (R<sup>5a</sup> R<sup>5b</sup>) - であり、そして R<sup>4</sup> は C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルである；

(5) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> - C (R<sup>5a</sup> R<sup>5b</sup>) - であり、そして R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> は両方ともフルオロである；

(6) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> = C (R<sup>6</sup>) - である；

(7) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> = C (R<sup>6</sup>) - であり、そして R<sup>3</sup> - X - はメチルである；

(8) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> = C (R<sup>6</sup>) - であり、そして R<sup>3</sup> - X - はメトキシメチルである；

(9) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> - C (R<sup>5a</sup> R<sup>5b</sup>) - であり、そして R<sup>3</sup> - X - はメチルである；

(10) R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> - C (R<sup>5a</sup> R<sup>5b</sup>) - であり、そして R<sup>3</sup> - X - はメトキシメチルである

(11) R<sup>4</sup> は非置換である；

(12) R<sup>3</sup> - X - はメチルである；

(13) R<sup>3</sup> - X - はメトキシメチルである；

(14) R<sup>2</sup> は R<sup>7a</sup> C (R<sup>7b</sup>) = C (R<sup>6</sup>) - である。

【0028】

本発明の別の態様に従って、本発明の化合物の以下の好ましい群が提供される：

(I) 式(Ia)の化合物：

【0029】

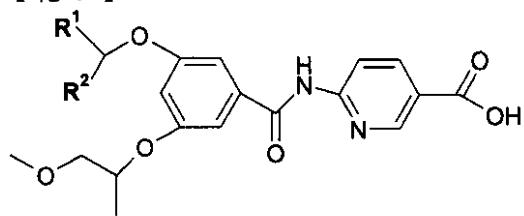
10

20

30

40

【化5】



式(Ia)

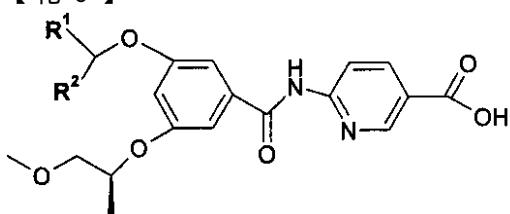
【0030】

(式中: R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は式(I)の化合物において先に定義したとおりである)またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

(II)式(Ib)の化合物:

【0031】

【化6】



10

20

式(Ib)

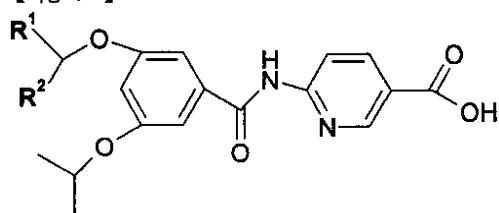
【0032】

(式中: R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は式(I)の化合物において先に定義したとおりである)またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

(III)式(Ic)の化合物:

【0033】

【化7】



30

式(Ic)

【0034】

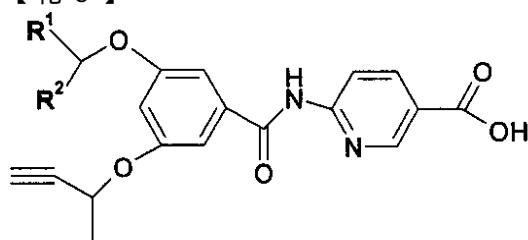
(式中: R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は式(I)の化合物において先に定義したとおりである)またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

40

(IV)式(Id)の化合物:

【0035】

## 【化8】



式(I d)

10

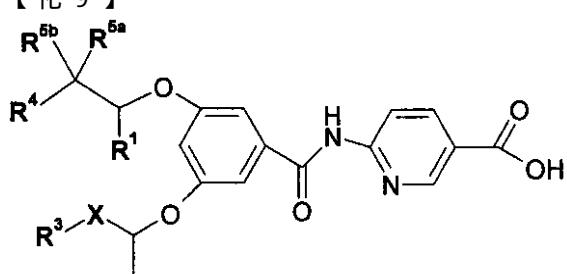
## 【0036】

(式中: R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は式(I)の化合物において先に定義したとおりである)またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

(V) 式(I e)の化合物:

## 【0037】

## 【化9】



式(I e)

20

## 【0038】

(式中: R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5 a</sup> および R<sup>5 b</sup> は式(I)の化合物において先に定義したとおりである)またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

(VI) 式(I)の化合物(式中:

R<sup>1</sup> は水素であり;

30

R<sup>2</sup> は R<sup>4</sup> - C (R<sup>5 a</sup> R<sup>5 b</sup>) - および R<sup>4</sup> = C (R<sup>6</sup>) - から選択され;

R<sup>3</sup> - X - はメチルおよびメトキシメチルから選択され;

R<sup>4</sup> はフェニルおよびC<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルから選択され、ここで R<sup>4</sup> は場合により R<sup>7</sup> から独立して選択される1または2種の置換基によって置換され、好ましくは非置換であり;

R<sup>5 a</sup> および R<sup>5 b</sup> は水素およびフルオロから独立して選択され;

R<sup>6</sup> は水素であり;

R<sup>7</sup> はC<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシ、フルオロおよびクロロから独立して選択され;

ただし:

40

(i) 少なくとも R<sup>5 a</sup> および R<sup>5 b</sup> の1種はフルオロであり、好ましくは R<sup>5 a</sup> および R<sup>5 b</sup> は両方ともフルオロであり;

(ii) R<sup>2</sup> が R<sup>4</sup> = C (R<sup>6</sup>) - の場合、R<sup>4</sup> はC<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルである。

## 【0039】

本発明の別の側面では、実施例のいずれか1種、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。本発明の別の側面では、実施例のいずれか2種以上、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。

## 【0040】

好ましい本発明の化合物は、以下のいずれか1種、2種またはそれ以上を包含する:

6 - { [ (3 - [ (2,2 - デフルオロ - 2 - フェニルエチル) オキシ] - 5 - { [ (1

50

S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ) カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボン酸

6 - [ ( { 3 - [ ( 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチル ) オキシ ] - 5 - [ ( 1 - メチルエチル ) オキシ ] フェニル } カルボニル ) アミノ ] ピリジン - 3 - カルボン酸

6 - { [ ( 3 - [ ( 2 - シクロペンチリデンエチル ) オキシ ] - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ) カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボン酸

6 - { [ ( 3 - ( 2 - シクロペンチリデンエチル ) オキシ ] - 5 - [ ( 1 - メチルエチル ) オキシ ] フェニル } カルボニル ) アミノ ] ピリジン - 3 - カルボン酸

またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

10

#### 【 0041 】

本発明の化合物は、プロドラッグの形状において投与されてもよい。プロドラッグは本発明の化合物を生じるために、体内で分解可能である、バイオプリカーサーまたは薬剤的に受容できる化合物（たとえば、本発明の化合物のエステルまたはアミド、とりわけ *in vivo* で加水分解可能なエステル）である。種々の形状のプロドラッグが当該技術分野で公知である。そのようなプロドラッグ誘導体の例については、以下を参照されたい；  
a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 編 (Elsevier, 1985) および Methods in Enzymology, 42巻, p. 309-396, K. Widder, et al. 編 (Academic Press, 1985) ;

20

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen 編 ;

c) H. Bundgaard, 5章 “Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard 編 p. 113-191 (1991) ;

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

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

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

30

#### 【 0042 】

先に引用した文献の内容は参考として本明細書に援用される。

プロドラッグの例は、以下のとおりである。カルボキシまたはヒドロキシ基を含有する本発明の化合物の *in-vivo* での加水分解可能なエステルは、たとえば、ヒトまたは動物体中で加水分解されて親酸またはアルコールを生じる、薬剤的に受容できるエステルである。適切な薬剤的に受容できるカルボキシのエステルには、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシメチルエステル、たとえばメトキシメチル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイルオキシメチルエステル、たとえばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルコキシカルボニルオキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルエステル、たとえば 1 - シクロヘキシリカルボニルオキシエチル；1 , 3 - ジオキソレン - 2 - オニルメチルエステル、たとえば 5 - メチル - 1 , 3 - ジオキソレン - 2 - オニルメチル；および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシカルボニルオキシエチルエステルが挙げられる。

40

#### 【 0043 】

ヒドロキシ基を含有する、本発明の化合物の *in-vivo* での加水分解可能なエステルには、無機エステル、たとえばホスフェートエステル（ホスホロアミド環状エステルを含む）および - アシルオキシアルキルエステルならびに関連化合物が挙げられ、それらはエステルの *in-vivo* 加水分解の結果として、分解し、親ヒドロキシ基（または複数の基）を生じる。 - アシルオキシアルキルエステルの例としては、アセトキシメトキシ、および 2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシメトキシが挙げられる。ヒドロキシに

50

ついて選ばれた *in-vivo* 加水分解可能なエステル形成基としては、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換されたベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルを生じる）、ジアルキルカルバモイルおよび N-（ジアルキルアミノエチル）- N-アルキルカルバモイル（カーバメートを生じる）、ジアルキルアミノアセチルならびにカルボキシアセチルが挙げられる。

#### 【0044】

本発明の化合物の適切な薬剤的に受容できる塩としては、たとえば、十分に塩基性である、本発明の化合物の酸付加塩、たとえば、無機または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸との酸付加塩が挙げられる。さらに、十分に酸性である、本発明のベンゾキサジノン誘導体の適切な薬剤的に受容できる塩としては、アルカリ金属塩、たとえばナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばカルシウムまたはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理的に受容できるカチオンを生じる有機塩基との塩、たとえばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス-（2-ヒドロキシエチル）アミンとの塩が挙げられる。

#### 【0045】

本発明の別の態様は、先に定義した式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）もしくは（Ie）の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを、薬剤的に受容できる希釈剤またはキャリアと一緒に含有する医薬組成物である。

#### 【0046】

本発明の別の側面に従って、薬物として使用のための、先に定義した式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）または（Ie）の化合物が提供される。

さらに本発明に従って、GLKを介して媒介される疾患、とりわけ2型糖尿病の治療のための薬物の製造における使用のための式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）または（Ie）の化合物が提供される。

#### 【0047】

化合物は、このようにして使用するための医薬組成物として適切に製剤される。

本発明の別の側面に従って、GLK媒介疾患、とりわけ糖尿病の治療が必要な哺乳動物に、有効量の式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）もしくは（Ie）の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することによる、かかる疾患を治療する方法が提供される。

#### 【0048】

本発明の化合物または組成物により治療することができる具体的な疾患としては次のものが挙げられる：2型糖尿病における血糖の低下であって重い血糖低下のリスク（および1型を治療する可能性）がないもの、脂質代謝異常、肥満、インスリン耐性、メタボリックシンдро́м X、耐糖性障害。

#### 【0049】

先に検討したように、したがってGLK/GLKR系は、（糖尿病と肥満の両方に利点を有する）潜在的な“ダイアベシティー”標的として記載することができる。したがって、本発明の別の側面に従って、糖尿病と肥満の組み合わせた治療または予防における使用のための薬物の製造における、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）もしくは（Ie）の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用が提供される。

#### 【0050】

本発明の別の側面に従って、肥満の治療または予防における使用のための薬物の製造における、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）もしくは（Ie）の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用が提供される。

#### 【0051】

本発明のさらに別の側面に従って、肥満および糖尿病の組み合わせ治療が必要な哺乳動物に、有効量の式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）もしくは（Ie）の

10

20

30

40

50

化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することによる、かかる治療のための方法が提供される。

#### 【0052】

本発明のさらに別の側面に従って、肥満の治療が必要な哺乳動物に、有効量の式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、(Ⅰd)もしくは(Ⅰe)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することによる、かかる治療のための方法が提供される。

#### 【0053】

本発明の組成物は、経口用途(たとえば錠剤、トローチ剤、硬もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性懸濁剤、乳濁剤、分散性粉末剤もしくは顆粒剤、シロップ剤またはエリキシリル剤として)、局所用途(たとえば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液として)、吸入による投与(たとえば微細に分割された粉末または液体エアゾールとして)、通気による投与(たとえば微細に分割された粉末として)または非経口投与(たとえば、静脈内、皮下、筋肉内もしくは筋肉内投与のための滅菌水性もしくは油性溶液として、または直腸内投与のための坐剤として)に適した形状中にもあってもよい。

#### 【0054】

本発明の組成物は当該技術分野で公知の、慣用の医薬添加剤を使用して、慣用の手順によって得ることができる。したがって、経口用途を意図した組成物は、たとえば1種以上の着色剤、甘味剤、香味剤および/または保存剤を含んでいてもよい。

#### 【0055】

錠剤製剤のための適切な薬剤的に受容できる添加剤には、たとえば不活性希釈剤、たとえばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム、造粒および崩壊剤、たとえばコーンスタークまたはアルギン酸；結合剤、たとえばデンプン；潤滑剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク；保存剤、たとえばエチルまたはプロピル

-ヒドロキシベンゾエート、および酸化防止剤、たとえばアスコルビン酸が挙げられる。錠剤製剤は、消化管内でのそれらの崩壊およびその後の活性成分の吸収を調節するか、またはそれらの安定性および/または外観を改善するかのいずれかのために被覆されなくても、被覆されてもよく、いずれの場合においても、当該技術分野で公知の慣用の被覆剤および手順を使用する。

#### 【0056】

経口用途のための組成物は、活性成分が不活性な固体希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合している硬ゼラチンカプセル剤の形状中にあってもよく、または活性成分が水またはオイル、たとえばピーナツオイル、流動パラフィン、またはオリーブオイルと混合している軟ゼラチンカプセル剤として存在してもよい。

#### 【0057】

水性懸濁剤は一般に、1種以上の懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；分散または湿潤剤、たとえばレシチンまたは脂肪酸とアルキレンオキシドとの縮合産物(たとえばポリオキシエチレンステアレート)、または長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合産物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、または脂肪酸とヘキシトールに由来する部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物、たとえばポリオキシエチレンソルビトールモノオレート、または長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合産物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、または脂肪酸とヘキシトールに由来する部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物、たとえばポリオキシエチレンソルビトールモノオレート、または脂肪酸と無水ヘキシトールに由来する部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物、たとえば、ポリエチレンソルビタンモノオレートと一緒に、微細な粉末にされた形状中に活性成分を含有する。水性懸濁剤はまた、1種以上の保存剤(たとえば、エチルまたはプロピル

-ヒドロキシベンゾエート)、酸化防止剤(たとえばアスコルビ

10

20

30

40

50

ン酸)、着色剤、香味剤、および/または甘味剤(たとえばショ糖、サッカリンまたはアスパルテーム)を含んでいてもよい。

#### 【0058】

油性懸濁剤は植物油(たとえば落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油)または鉱物油(たとえば流動パラフィン)中に活性成分を懸濁することにより製剤してもよい。油性懸濁剤はまた、造粘剤、たとえば蜜蠍、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含有していてもよい。先に示したような甘味剤、および香味剤を添加して、風味のよい経口製剤を提供してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加によって保存することができる。

#### 【0059】

水の添加による水性懸濁剤の製造に適した分散性粉末剤または顆粒剤は一般に、分散または湿潤剤、懸濁化剤および1以上の保存剤と一緒に活性成分を含有する。適切な、分散または湿潤剤、および懸濁化剤はすでに先に述べたものによって例示されている。付加的な添加剤、たとえば甘味剤、香味剤および着色剤が存在してもよい。

#### 【0060】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形状であってもよい。油相は植物油、たとえばオリーブ油または落花生油、もしくは鉱物油、たとえば流動パラフィン、またはこれらのいずれかの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、たとえば、天然に存在するゴム、たとえば、アラビアゴムまたはトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、たとえばダイズ、レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールに由来するエステルおよび部分エステル(たとえば、ソルビタンモノオレエート)および上記の部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。乳剤はまた、甘味剤、香味剤および保存剤を含んでいてもよい。

#### 【0061】

シロップ剤およびエリキシル剤は甘味剤、たとえばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはショ糖と一緒に製剤されてもよく、そして粘滑剤、保存剤、香味および/または着色剤を含んでいてもよい。

#### 【0062】

医薬組成物はまた、滅菌注射用水性または油性懸濁剤の形状であってもよく、それらは先に述べられている1種以上の適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の手順に従って製剤されてもよい。滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に受容できる希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、たとえば1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。

#### 【0063】

吸入による投与のための組成物は、微細に分割された固体を含有するエアゾールまたは液体小滴いずれかとして活性成分を投薬するように準備された、慣用の加圧エアゾールの形状中にあってもよい。慣用のエアゾール噴射剤、たとえば揮発性フッ素化炭化水素または炭化水素が使用されてもよく、そしてエアゾール装置は、活性成分の計量された量を投薬するように、都合よく準備される。

#### 【0064】

製剤に関するそれ以上の情報については、読者はComprehensive Medicinal Chemistry(Corwin Hansch;編集委員長), Pergamon Press 1990の5巻、25.2章を参照されたい。

#### 【0065】

単一剤形を製造するために1種以上の添加剤と組み合わせた活性成分の量は、治療される受容者および具体的な投与経路に依存して必然的に変化することになる。たとえば、ヒトへの経口投与を意図した製剤は一般に、適切で都合のよい添加剤の量と一緒に調合された0.5mg~2gまでの活性剤を含有することになり、そのような添加剤は全組成物の重量の5~98パーセントまで変化してもよい。単位剤形は一般に、約1mg~約500mgの活性成分を含有することになる。投与経路および投与計画に関するそれ以上の情報

10

20

30

40

50

については、読者は Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; 編集委員長), Pergamon Press 1990 の 5巻、25.3章を参照されたい。

#### 【0066】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の治療または予防目的のための投与量のサイズは、医薬品の公知の原則に従って、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性、ならびに投与経路に従って自然に変化することになる。

#### 【0067】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物を治療または予防目的に使用することにおいて、分割された投与量が必要な場合、それはたとえば体重1kgにつき、0.5mg~75mgの範囲で1日投与量が受け取れるように投与される。一般に、非経口経路が使用される場合、より少ない投与量が投与されることになる。したがって、たとえば、静脈内投与の場合、体重1kgにつき、0.5mg~30mgの範囲の投与量が一般に使用されることになる。同様に、吸入による投与の場合、体重1kgにつき、0.5mg~25mgの範囲の投与量が使用されることになる。しかし、経口投与が好ましい。

#### 【0068】

本明細書に記載されたGLK活性を高めるは、単独の療法として適用してもよく、または本発明の主題に加え、1種以上の別の物質および/または処置を包含してもよい。そのような共同治療は処置の個々の成分の同時、連続または別個の投与により行うことができる。同時治療は単一の錠剤または別々の錠剤の状態であってもよい。たとえば、糖尿病の治療では、化学療法は以下の主要な治療カテゴリーを包含することができる：

- 1) インスリンおよびインスリン類似体；
- 2) スルホニルウレア（たとえばグリベンクラミド、グリビジド）、食事グルコース調節剤（たとえばレバグリニド、ナテグリニド）を含む、インスリン分泌促進剤；
- 3) インクレチン作用を改善する物質（たとえばジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、およびGLP-1アゴニスト）；
- 4) PPARガンマアゴニストを含むインスリン増感剤（たとえばピオグリタゾンおよびロシグリタゾン）、およびPPARアルファおよびガンマ活性を併せ持つ物質；
- 5) 肝グルコースバランスを調節する物質（たとえば、メトホルミン、フラクトース、1,6-ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ阻害剤）；
- 6) 腸からのグルコースの吸収を減少させるように設計された物質（たとえばアカルボース）；
- 7) 腎臓によるグルコースの再吸収を妨害する物質（SGLT阻害剤）；
- 8) 長期高血糖症の合併症を治療するように設計された物質（たとえば、アルドースレダクター阻害剤）；
- 9) 抗肥満剤（たとえばシブトラミンおよびオルリストット）；
- 10) 抗脂質代謝異常剤、たとえばHMG-CoAレダクター阻害剤（たとえばスタチン）；PPARアゴニスト（フィブレート、たとえばゲムフィブロジル）；胆汁酸隔離剤（コレステチラミン）；コレステロール吸収阻害剤（植物スタノール、合成阻害剤）；胆汁酸吸収阻害剤（IBATi）ならびにニコチン酸および類似体（ナイアシンおよび徐放製剤）；
- 11) 抗高血圧剤、たとえばプロッカー（たとえばアテノロール、インデラル）；ACE阻害剤（たとえばリシノブリル）；カルシウムアンタゴニスト（たとえばニフェジピン）；アンギオテンシン受容体アンタゴニスト（たとえばカンデサルタン）、アンタゴニストおよび利尿剤（たとえばフロセミド、ベンズチアジド）；
- 12) 骨血調節剤、たとえば抗血栓剤、線維素溶解の活性化剤および抗血小板剤；トロンビンアンタゴニスト；第Xa因子阻害剤；第VIIa因子阻害剤；抗血小板剤（たとえ

10

20

30

40

50

ばアスピリン、クロピドグレル) ; 抗凝固剤(ヘパリンおよび低分子量類似体、ヒルジン)およびワルファリン;

13) グルカゴンの作用に拮抗する物質; および

14) 抗炎症剤、たとえば非ステロイド抗炎症剤(たとえば、アスピリン)およびステロイド抗炎症剤(たとえばコルチゾン)。

【0069】

本発明の別の側面に従って、以下に示された実施例の最終生成物として製造される個々の化合物、ならびにその塩、溶媒和物およびプロドラッグが提供される。

本発明の化合物、またはその塩はそのような化合物、または構造的に関連した化合物の製造に適用できることが公知のいずれかの工程によって製造することができる。官能基は、慣用の方法を使用して、保護し、そして脱保護することができる。アミノおよびカルボン酸保護基のような保護基(ならびに製造の方法および最終的な脱保護)の例に関しては、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2版, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい。

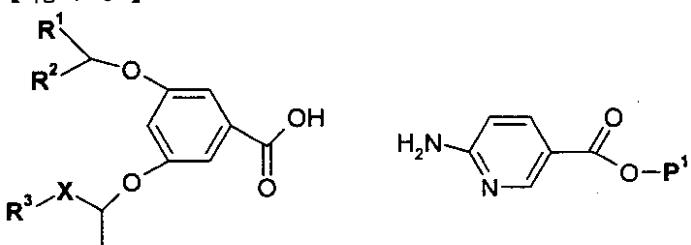
【0070】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の合成の工程は本発明の別の態様として提供される。したがって、本発明の別の側面に従って、以下のことを含む、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の製造のための工程が提供される:

(a) 式(IIIa)の酸または活性化されたその誘導体と式(IIIb)の化合物:

【0071】

【化10】



式(IIIa)

式(IIIb)

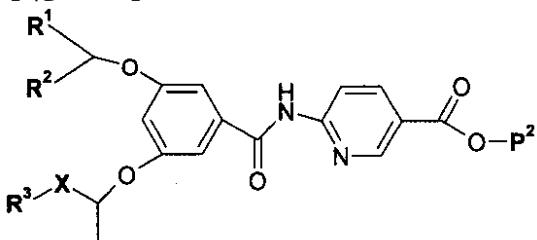
【0072】

[式中、P<sup>1</sup>は水素または、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、(好ましくはメチルまたはエチル)のような保護基である]の反応; または

(b) 式(IIIc)の化合物:

【0073】

【化11】



式(IIIc)

【0074】

(式中、P<sup>2</sup>は保護基である)の脱保護; または

(c) 式(IIId)の化合物と式(IIIE)の化合物:

10

20

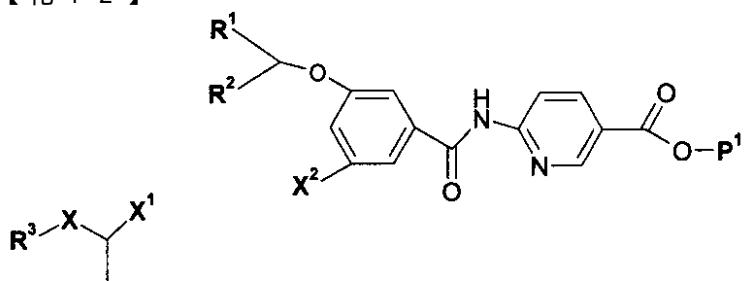
30

40

50

【0075】

【化12】



式 (III d)

式 (III e)

10

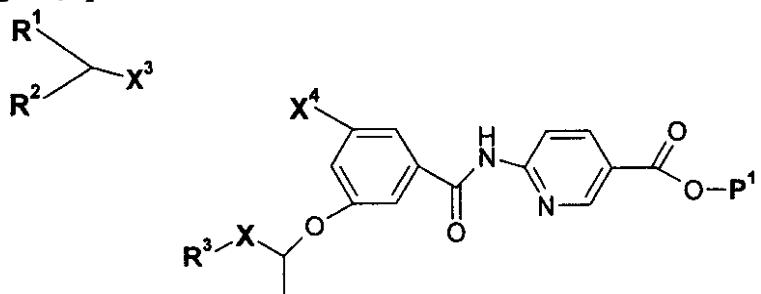
【0076】

(式中、 $X^1$  は脱離基であり、 $X^2$  はヒドロキシリル基であるか、または $X^1$  はヒドロキシリル基であり、 $X^2$  は脱離基であり、そして $P^1$  は水素または保護基である)の反応；または

(d) 式 (III f) の化合物と式 (III g) の化合物：

【0077】

【化13】



式 (III f)

式 (III g)

20

【0078】

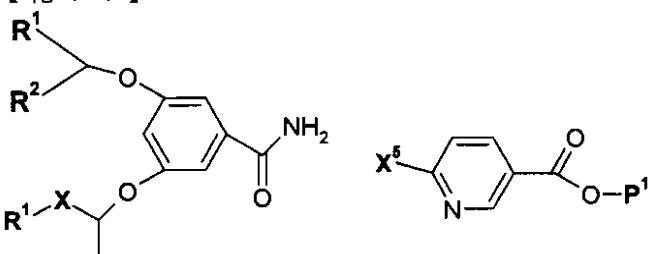
(式中： $X^3$  は脱離基であり、 $X^4$  はヒドロキシリル基であるか、または $X^3$  はヒドロキシリル基であり、 $X^4$  は脱離基であり、ここで $P^1$  は水素または保護基である)の反応；または

30

(e) 式 (III h) の化合物と式 (III i) の化合物：

【0079】

【化14】



40

【0080】

(式中： $X^5$  は脱離基であり、そして $P^1$  は水素または保護基である)の反応；およびその後、必要な場合：

i ) 式 (I) の化合物を別の式 (I) の化合物に変換すること；

ii ) いずれかの保護基を除去すること；

iii ) その塩、プロドラッグまたは溶媒和物を形成すること。

50

## 【0081】

工程 a ) ~ e ) の適切な脱離基は当業者に公知であり、そしてたとえば活性化されたヒドロキシ脱離基（たとえばメシレートおよびトシレート基）およびフルオロ、クロロまたはプロモのようなハロ脱離基が挙げられる。

## 【0082】

式(IIIAa)~(IIIIi)の化合物は市販されているか、または当該技術分野で公知のいずれか都合のよい工程によって、および／または本明細書の実施例に説明されるように製造することができる。一般に、いずれかのアリール-Oまたはアルキル-O結合が、場合により適切な塩基の存在下で、求核置換または金属に触媒される工程によって形成されてもよいことは理解されるであろう。

10

## 【0083】

P<sup>1</sup>が保護基である場合、P<sup>1</sup>は好ましくはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、たとえばメチルまたはエチルである、上記の反応の具体的な反応条件は以下のとおりであり、：

工程 a ) アミノ基とカルボン酸からアミドを形成するカップリング反応は、当該技術分野で公知である。たとえば、

(i) DMA Pの存在下、DCM、クロロホルムまたはDMFのような適切な溶媒中、室温で、EDACと行われる適切なカップリング反応、たとえばカルボジイミドカップリング反応を使用するもの；または

(ii) カルボキシル基が、メチレンクロリドのような適切な溶媒の存在下で、オキザリルクロリドとの反応により酸クロリドに活性化される反応。次に酸クロリドはトリエチルアミンまたはピリジンのような、塩基の存在下、クロロホルムまたはDCMのような適切な溶媒中、0~室温の温度で、式IIIdの化合物と反応することができる。

20

工程 b ) 脱保護反応は当該技術分野で公知である。P<sup>1</sup>の例としてはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルおよびベンジルが挙げられる。P<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである場合、反応はTHF／水のような適切な溶媒中、水酸化ナトリウムの存在下で行うことができる。

工程 c ) 式(IIId)および(IIIE)の化合物は、DMFまたはTHFのような適切な溶媒中で、場合により金属触媒、たとえば酢酸パラジウム(II)、パラジウム炭素、酢酸銅(II)またはヨウ化銅(I)を使用し、0~100の範囲の温度で、水素化ナトリウムまたはtert-ブトキシドカリウムのような塩基と反応することができる；あるいは、式(IIId)および(IIIE)の化合物は、THFまたはDCMのような適切な溶媒中、トリフェニルホスフィンのような適切なホスフィン、およびジエチルアゾジカルボキシレートのようなアゾジカルボキシレートと一緒に反応することができる；

30

工程 d ) 式(IIId)および(IIIE)の化合物は、THFまたはDMFのような適切な溶媒中で、場合により金属触媒、たとえば酢酸パラジウム(II)、パラジウム炭素、酢酸銅(II)またはヨウ化銅(I)を使用し、0~100の範囲の温度で、水素化ナトリウムまたはtert-ブトキシドカリウムのような塩基と一緒に反応してもよく、あるいは式(IIId)および(IIIE)の化合物は、DMFまたはTHFのような適切な溶媒中で、適切なホスフィン、たとえばトリフェニルホスフィン、およびアゾジカルボキシレート、たとえばジエチルアゾジカルボキシレートと一緒に反応してもよい；

工程 e ) 式(IIIf)の化合物と式(IIId)の化合物の反応は、DMFのような極性溶媒、またはTHFのような非極性溶媒中で、場合により金属触媒、たとえば酢酸パラジウム(II)、パラジウム炭素、酢酸銅(II)またはヨウ化銅(I)を使用し、0~100間の温度で、水素化ナトリウムまたはtert-ブトキシドカリウムのような強塩基と行うことができる。

40

## 【0084】

製造工程中、分子内の官能基に保護基を使用することが好都合であろう。保護基は、問題となっている保護基の除去に関して文献に記載されているか、または当業者に公知のいずれか都合のよい方法により、適宜除去してもよく、そのような方法は分子のいずれか他の部位の基をできるだけ妨害せずに、保護基を除去するように選択される。

## 【0085】

50

保護基の具体的な例は、便宜上、以下に示され、そこでは“低級”は適用される基が好ましくは1～4炭素原子を有することを示す。これらの例が網羅的でないことは理解されるであろう。保護基の除去のための具体的な方法が以下に示される場合、これらは同じ様に網羅するものではない。具体的に述べられていない保護基の使用および脱保護の方法は、もちろん本発明の範囲内である。

## 【0086】

カルボキシ保護基はエステル形成脂肪族またはアルアリファチックアルコールまたはエステル形成シラノール（上記アルコールまたはシラノールは好ましくは1～20炭素原子を含有する）の残基であってもよい。カルボキシ保護の例としては、直鎖または分枝鎖（1～12C）アルキル基（たとえば、イソプロピル、t-ブチル）；低級アルコキシ低級アルキル基（たとえばメトキシメチル、エトキシメチル、イソプロトキシメチル；低級脂肪族アシルオキシ低級アルキル基（たとえばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ビバロイルオキシメチル）；低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基（たとえば、1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル）；アリール低級アルキル基（たとえば、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリルおよびフタリジル）；トリ（低級アルキル）シリル基（たとえばトリメチルシリルおよびt-ブチルジメチルシリル）；トリ（低級アルキル）シリル低級アルキル基（たとえば、トリメチルシリルエチル）；および（2～6C）アルケニル基（たとえばアリルおよびビニルエチル）が挙げられる。

## 【0087】

カルボキシ保護基の除去にとりわけ適切な方法には、たとえば、酸、金属または酵素に触媒される加水分解が挙げられる。

ヒドロキシ保護基の例としては、低級アルケニル基（たとえば、アリル）；低級アルカノイル基（たとえば、アセチル）；低級アルコキシカルボニル基（たとえば、t-ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル基（たとえば、アリルオキシカルボニル）；アリール低級アルコキシカルボニル基（たとえば、ベンゾイルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル）；トリ低級アルキル／アリールシリル基（たとえば、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル）；アリール低級アルキル基（たとえば、ベンジル）基；およびトリアリール低級アルキル基（たとえばトリフェニルメチル）が挙げられる。

## 【0088】

アミノ保護基の例としては、ホルミル、アラルキル基（たとえば、ベンジルおよび置換されたベンジル、たとえばp-メトキシベンジル、ニトロベンジルおよび2,4-ジメトキシベンジル、およびトリフェニルメチル）；ジ-p-アニシルメチルおよびフリルメチル基；低級アルコキシカルボニル（たとえばt-ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル（たとえばアリルオキシカルボニル）；アリール低級アルコキシカルボニル基（たとえば、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル；トリアルキルシリル（たとえば、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリル）；アルキリデン（たとえばメチリデン）；ベンジリデンおよび置換されたベンジリデン基が挙げられる。

## 【0089】

ヒドロキシおよびアミノ保護基の除去に適切な方法には、たとえば、酸、塩基、金属もしくは酵素に触媒される加水分解、またはo-ニトロベンジルオキシカルボニルのような基に対しては光分解、またはシリル基にはフルオリドイオンによるものが挙げられる。

## 【0090】

アミド基の保護基の例としては、アラルコキシメチル（たとえば、ベンジルオキシメチルおよび置換されたベンジルオキシメチル）；アルコキシメチル（たとえば、メトキシメ

10

20

30

40

50

チルおよびトリメチルシリルエトキシメチル) ; トリアルキル / アリールシリル(たとえば、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル) ; トリアルキル / アリールシリルオキシメチル(たとえば、t-ブチルジメチルシリルオキシメチル、t-ブチルジフェニルシリルオキシメチル) ; 4 - アルコキシフェニル(たとえば、4 - メトキシフェニル) ; 2 , 4 - ジ(アルコキシ)フェニル(たとえば、2 , 4 - デメトキシフェニル) ; 4 - アルコキシベンジル(たとえば、4 - メトキシベンジル) ; 2 , 4 - ジ(アルコキシ)ベンジル(たとえば、2 , 4 - ジ(メトキシ)ベンジル; およびアルク - 1 - エニル(たとえば、アリル、ブト - 1 - エニルおよび置換されたビニル、たとえば2 - フェニルビニル)が挙げられる。

## 【0091】

10

アラルコキシメチル基は、アミド基を適切なアラルコキシメチルクロリドと反応させることにより、アミド基に導入し、接触水素添加により除去することができる。アルコキシメチル、トリアルキル / アリールシリルおよびトリアルキル / シリルオキシメチル基は、アミドを適切なクロリドと反応させることにより導入し、酸、またはシリル含有基の場合にはフルオリドイオンにより除去することができる。アルコキシフェニルおよびアルコキシベンジル基は好都合には適切なハロゲン化物によるアリール化またはアルキル化により導入し、セリウムアンモニウムニトレートによる酸化によって除去する。最後に、アルク - 1 - エニル基は、アミドを適切なアルデヒドと反応させ、酸により除去することができる。

## 【実施例】

20

## 【0092】

以下の実施例は、説明のためだけであって、本出願の範囲を限定することを意図しない。例示されたそれぞれの化合物は、本発明の具体的で独立した側面を表す。以下の限定的でない実施例では、特記しない限り：

(i) 留去はロータリーエバボレーションにより真空下で行い、乾燥剤のような残存する固体の除去後に、ろ過により後処理を行った；

(ii) 操作は18 ~ 25 の範囲の室温において、アルゴンまたは窒素のような不活性ガスの雰囲気下で行った；

(iii) 収率は説明のためだけに示し、必ずしも最大収率ではない；

(iv) 式(I)の最終生成物の構造は、核(一般にプロトン)磁気共鳴(NMR)および質量分析技術によって確かめ；プロトン磁気共鳴化学シフト値はデルタスケールで測定し、ピーク多重度は以下のように示す：s、一重項；d、二重項；t、三重項；m、多重項；b、ブロード；q、四重項、quint、五重項；

(v) 中間体は一般に完全には解析せず、純度は薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、赤外(IR)またはNMR分析によって評価した；

(vi) Isoluteシリカカートリッジは、Flashmaster 2システム；Argonaut Technologies, Inc., Hengoed, Mid Glamorgan, Wales UK CF82 8AUを使用して溶出されるIST(International Sorbent Technology), Hengoed, Mid Glamorgan, Wales UK, CF82 7RJのプレパックシリカカートリッジ(1g ~ 70gまで)を表す。

## 【0093】

30

(vii) Biotopeカートリッジは、biotopeポンプおよびフラクションコレクター系を使用して溶出される、プレパックシリカカートリッジ(40g ~ 400gまで)；Biotope UK Ltd, Hertford, Herts, UKを表す。

## 【0094】

(viii) セライトは珪藻土を表す。

略語

40

DCM ジクロロメタン；

50

D E A D ジエチルジアゾカルボキシレート；  
 D I A D ジ-i-プロピルアゾジカルボキシレート；  
 D I P E A ジ-イソプロピルエチルアミン  
 D M S O ジメチルスルホキシド；  
 D M F ジメチルホルムアミド；  
 E D A C 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド  
 塩酸塩；  
 LCMS 液体クロマトグラフィー／質量分析；  
 RT 室温；および  
 THF テトラヒドロフラン。

10

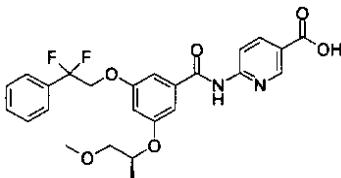
## 【0095】

実施例1

6-{[(3-[(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエチル)オキシ]-5-{[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}フェニル)カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボン酸

## 【0096】

## 【化15】



20

## 【0097】

THF (5 ml) 中のメチル 6-{[(3-[(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエチル)オキシ]-5-{[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}フェニル)カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボキシレート (375 mg、0.75 mmol) の溶液に、蒸留水 (1.9 mL) および水酸化ナトリウム溶液 (1 M を 1.9 mL、約 2.5 当量) を添加した。溶解度を高めるためにメタノール (2 滴) を添加し、混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物は塩酸 (1 M を 1.9 mL) で中和し、THF は真空下で部分的に除去し；さらに水を添加し、得られた固体をろ過し、さらに蒸留水で洗浄した。部分的に乾燥した後、固体をアセトニトリル (4 ml) に懸濁し、約 1 時間、穏やかに攪拌し；固体をろ過し、さらにアセトニトリルで洗浄し、乾燥して、6-{[(3-[(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエチル)オキシ]-5-{[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}フェニル)カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボン酸を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR d(d<sub>6</sub>-DMSO) : 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.4-3.55 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 8.3 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H) ;  
 m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>, 485 (M-H)<sup>-</sup>

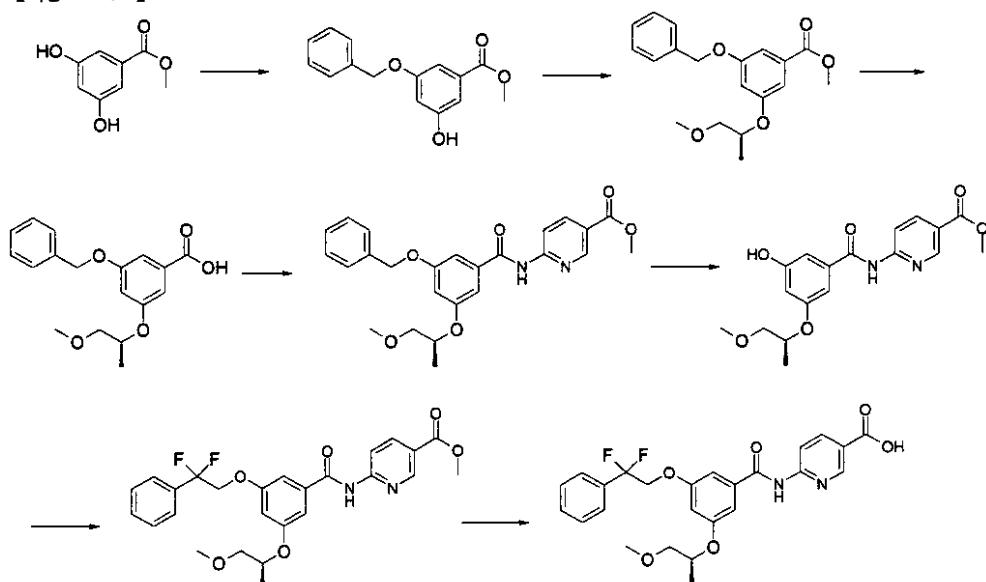
30

実施例1の製造のための中間体は下記のスキーム：

## 【0098】

40

## 【化16】



10

## 【0099】

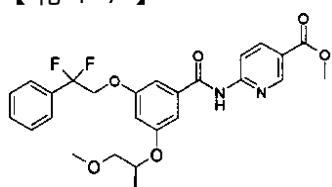
に従って、以下に記載のように製造した：

メチル6 - { [ ( 3 - [ ( 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチル ) オキシ ] - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ) カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレート

20

## 【0100】

## 【化17】



30

アセトン (7 mL) および DMF (2 mL) 中のメチル6 - { [ ( 3 - ヒドロキシ - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ) カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレート (360 mg、1 mmol) の溶液は、炭酸カリウム (414 mg、3 mmol、3 当量) および 2,2-ジフルオロ - 2 - フェニルエチルトリフルオロメタンスルホネート (432 mg、1.5 mmol、1.5 当量) で順次処理した。得られた懸濁液は、付加的なスルホネート試薬 (2 日にわたり 250 mg を 2 回) を添加しながら、周囲温度で 3 日間攪拌した。

## 【0102】

反応混合物はエチルアセテートで希釈し、水 (2 回) およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、留去して茶色オイルとして粗生成物 (1 g) を得た。これをクロマトグラフィー (10 g Isoluteシリカカートリッジ, 15% ~ 20% に増加するエチルアセテートを含有するヘキサンで溶出) にかけ、無色ゴム状物として、メチル6 - { [ ( 3 - [ ( 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチル ) オキシ ] - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ) カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレートを得た。

40

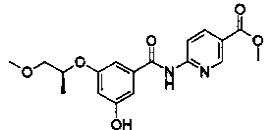
<sup>1</sup> H NMR d (d<sub>6</sub> - DMSO) : 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.4 - 3.5 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.6 - 4.8 (m, 3H), 6.8 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 11.1 (br s, 1H); m/z 499 (M + H)<sup>+</sup>, 501 (M - H)<sup>-</sup>

50

メチル 6 - { [ ( 3 - ヒドロキシ - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ] カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレート

【0103】

【化18】



【0104】

THF (85 mL) 中のメチル 6 - { [ ( 3 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } - 5 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] フェニル ] カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレート (0.038 mol) の攪拌溶液に、メタノール (85 mL) を添加した。パラジウムチャコール触媒 (10% w/w を 1.7 g) をアルゴン雰囲気下で添加し、得られた懸濁液は水素雰囲気中で、一晩、周囲温度で攪拌した。触媒はセライトでろ過し、THFで洗浄し、ろ液を留去して、薄茶色の固体を得た。これをエーテルで粉碎して所望する化合物 (収率 72%) を得た。

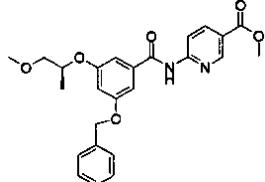
<sup>1</sup>H NMR d (d<sub>6</sub> - DMSO) : 1.25 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.9 (m, 1H), 11.0, (s, 1H).

m/z 361 (M + H)<sup>+</sup>, 359 (M - H)<sup>-</sup>

メチル 6 - { [ ( 3 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } - 5 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] フェニル ] カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレート

【0105】

【化19】



【0106】

DMF (1 mL) を含有する DCM (250 mL) 中の 3 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } - 5 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] 安息香酸 (75.9 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下でオキザリルクロリド (151.7 mmol) を滴下して加え、得られた溶液を 4 時間攪拌した。次に溶液を真空下で留去し、さらに

DCM (3 × 100 mL) と共に沸させ、残渣を高真空下で乾燥し、酸クロリドを得て、性状を調べずにそれを使用した。

【0107】

上記の酸クロリド (約 75.9 mmol) は THF (100 mL) に溶解し、アルゴン下で THF (100 mL) およびピリジン (100 mL) 混合物中のメチル 6 - アミノニコチネート (91.1 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物は一晩攪拌し、その後溶媒の大部分を真空下で除去した。残渣はエチルアセテート (250 mL) に溶解し、懸濁液は 1 M クエン酸 (2 回、洗浄液が酸性になるまで) およびブラインで順次洗浄し；得られた溶液は乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、留去して茶色のゴム状物として粗生成物を得た。これをクロマトグラフィー (400 g Biotage シリカカートリッジ、20% v/v エチルアセテートを含有するヘキサンで溶出) にかけ、所望する化合物を得た (収率 50%)。

10

20

30

40

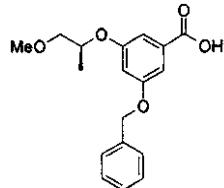
50

<sup>1</sup> H N M R d ( d<sub>6</sub> - D M S O ) : 1 . 2 1 ( d , 3 H ) , 3 . 4 7 ( m , 2 H ) , 3 . 8 6 ( s , 3 H ) , 3 . 7 2 ( m , 1 H ) , 5 . 1 6 ( s , 2 H ) , 6 . 7 8 ( t , 1 H ) , 7 . 2 3 ( s , 1 H ) , 7 . 2 9 ( s , 1 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 4 9 ( m , 5 H ) , 8 . 3 2 ( s , 2 H ) , 8 . 9 0 ( 見かけ上 t , 1 H ) , 1 1 . 1 5 ( s , 1 H ) 。  
m / z 4 5 1 . 5 ( M + H )<sup>+</sup> , 4 4 9 . 5 ( M - H )<sup>-</sup>

3 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } - 5 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] 安息香酸

【 0 1 0 8 】

【 化 2 0 】



【 0 1 0 9 】

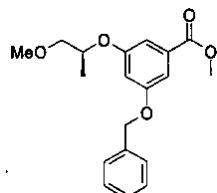
T H F ( 2 3 2 m L ) およびメタノール ( 2 3 2 m L ) の混合物中のメチル 3 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } - 5 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] ベンゾエート ( 7 7 . 4 m m o l ) の溶液は、水酸化ナトリウム ( 2 N ) ( 2 3 2 m m o l ) の溶液で処理し、反応混合物は周囲温度で 4 時間攪拌した。得られた溶液は水 ( 2 5 0 m L ) で希釈し、大部分の有機溶媒は真空下で除去した。得られた懸濁液はジエチルエーテル ( 3 × 2 0 0 m L ) で洗浄し、洗浄液は廃棄した。得られた水溶液は塩酸溶液 ( 2 M ) で pH 4 に酸性化し、エチルアセテート ( 2 × 2 0 0 m L ) で抽出し、抽出物を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O<sub>4</sub> ) し、留去して所望する化合物 ( 収率 9 9 % ) を得た。

<sup>1</sup> H N M R d ( d<sub>6</sub> - D M S O ) : 1 . 2 0 ( d , 3 H ) , 3 . 4 6 ( m , 2 H ) , 4 . 6 4 ( m , 1 H ) , 5 . 1 5 ( s , 2 H ) , 6 . 8 3 ( 見かけ上 t , 1 H ) , 7 . 0 6 ( s , 1 H ) , 7 . 1 3 ( s , 1 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 4 9 ( m , 5 H ) , 1 2 . 6 7 ( b r s , 1 H ) 。

メチル 3 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } - 5 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] ベンゾエート

【 0 1 1 0 】

【 化 2 1 】



【 0 1 1 1 】

T H F 中のメチル 3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] ベンゾエート ( 7 7 . 4 m m o l ) の溶液に、ポリマーに支持されたトリフェニルホスフィン ( 3 m m o l / g 負荷を 5 1 . 7 g 、 1 5 5 m m o l ) および ( R ) - ( - ) - 1 - メトキシ - 2 - プロパノール ( 1 0 2 m m o l ) を添加した。攪拌溶液はアルゴンで覆い、氷浴で冷やし；ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 1 1 6 m m o l ) の溶液を 1 0 分間かけてシリジから滴下して加えた。添加後、溶液を 2 0 分間攪拌し、その後ろ過し、T H F ( 5 0 0 m L ) で残渣を洗浄し；ろ液および洗浄液を合わせ、留去して未精製の所望する化合物を得て、それ以上精製せずにそれを次の段階に使用した。

【 0 1 1 2 】

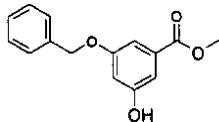
<sup>1</sup> H N M R d ( d<sub>6</sub> - D M S O ) : 3 . 2 6 ( s , 3 H ) , 3 . 4 4 ( m , 2 H ) , 3

. 8 . 2 ( s , 3 H ) , 4 . 6 3 ( m , 1 H ) , 5 . 1 4 ( s , 2 H ) , 6 . 8 5 ( s , 1 H ) , 7 . 0 5 ( s , 1 H ) , 7 . 1 1 ( s , 1 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 4 7 ( m , 5 H ) ; スペクトルは少量のビス ( 1 - メチルエチル ) ヒドラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレートに一致するシグナルも含有した。

### メチル 3 - ヒドロキシ - 5 - [ ( フェニルメチル ) オキシ ] ベンゾエート

【 0 1 1 3 】

【 化 2 2 】



10

【 0 1 1 4 】

D M F ( 6 L ) 中のメチル 3 , 5 - ジヒドロキシベンゾエート ( 5 . 9 5 m m o l ) の搅拌溶液に、炭酸カリウム ( 9 m o l ) を添加し、懸濁液はアルゴン下、周囲温度で搅拌した。これに、ベンジルブロミド ( 8 . 4 2 m o l ) を 1 時間かけて、わずかに発熱反応を伴いながら、ゆっくり添加し、反応混合物は周囲温度で一晩搅拌した。それを塩化アンモニウム溶液 ( 5 L ) 続いて水 ( 3 5 L ) で注意深く冷やした。水性懸濁液は D C M ( 1 × 3 L および 2 × 5 L ) で抽出した。合わせた抽出物は水 ( 1 0 L ) で洗浄し、一晩乾燥 ( M g S O 4 ) した。溶液は真空下で留去し、粗生成物は 3 バッチでクロマトグラフィー ( フラッシュカラム、 3 × 2 k g シリカ、 1 0 % D C M を含有するヘキサン、純粋な D C M 、 5 0 % エチルアセテートを含有する D C M からなるグラジエントで溶出 ) にかけ、出発物質を除去し；次に未精製の溶出液を 1 7 5 g バッチでクロマトグラフィー ( A m i c o n H P L C 、 5 k g 順相シリカ、 2 0 % v / v エチルアセテートを含有するイソヘキサンで溶出 ) にかけ、所望する化合物 ( 収率 2 1 % ) を得た。

20

<sup>1</sup> H N M R d ( d<sub>6</sub> - D M S O ) : 3 . 8 ( s , 3 H ) , 5 . 1 ( s , 2 H ) , 6 . 6 5 ( m , 1 H ) , 7 . 0 ( m , 1 H ) , 7 . 0 5 ( m , 1 H ) , 7 . 3 - 7 . 5 ( m , 5 H ) , 9 . 8 5 ( b r s , 1 H ) 。

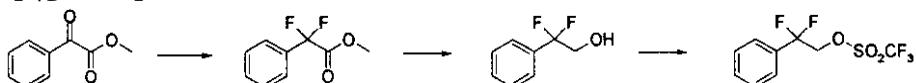
【 0 1 1 5 】

必要な出発物質 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチルトリフルオロメタンは下記のスキーム：

30

【 0 1 1 6 】

【 化 2 3 】



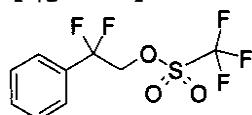
【 0 1 1 7 】

に従って、以下に記載のように製造した：

### 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチルトリフルオロメタンスルホネート

【 0 1 1 8 】

【 化 2 4 】



40

【 0 1 1 9 】

冷却し、搅拌した D C M ( 5 0 m l ) 中の 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエタノール ( 1 . 6 g 、 1 0 m m o l ) およびジ - イソプロピルエチルアミン ( D I P E A 、 2 . 1 m l 、 1 2 m m o l 、 1 . 2 当量 ) の溶液に、トリフルオロメタン無水スルホン酸 ( 2 . 0 m l 、 1 2 m m o l 、 1 . 2 当量 ) を添加し、溶液を 2 時間搅拌した。さらに、D I P E A ( 0 . 5 m l 、 3 m m o l ) および無水トリフル酸 ( 0 . 5 m l 、 3 m m o l ) を

50

添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。次にそれを水(2回)およびブラインで順次洗浄し、乾燥( $MgSO_4$ )し、留去して暗茶色オイルとして粗生成物を得た;これをクロマトグラフィー(20%Isoluteシリカカートリッジ、5%v/vエチルアセテートを含有するヘキサンで溶出)にかけ、薄茶色オイルとして2,2-ジフルオロ-2-フェニルエチルトリフルオロメタンスルホネートを得て、それを性状解析せずに、すぐに使用した。

## 【0120】

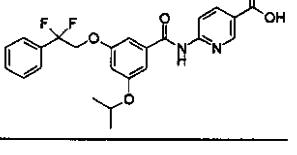
必要な2,2-ジフルオロ-2-フェニルエタノールは、メチル、ジフルオロフェニルアセテートから出発し、WO98/20878に記載された方法に従って製造した(W.J. Middleton et al., J. Org. Chem. (1980), 45, 2883-2887)。

## 【0121】

先に記載の方法に類似の方法を使用して、実施例1.1がさらに製造された:

## 【0122】

## 【表1】

No	構造	MS	NMR
1.1		(M+H) <sup>+</sup> 457 (M-H) <sup>-</sup> 455	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.25 (d, 6H), 4.6-4.8 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 8.3 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H).

20

## 【0123】

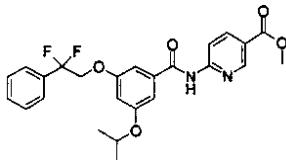
特記しない限り、実施例1.1の製造のための適切な中間体は、実施例1の製造のための中間体製造に使用した方法に類似の方法を使用して製造した:

メチル6-[[(3-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエチル)オキシ]-5-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]カルボニルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート

30

## 【0124】

## 【化25】



## 【0125】

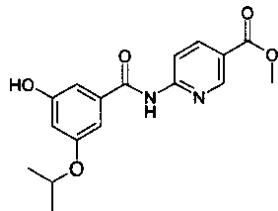
<sup>1</sup>H NMR d(d<sub>6</sub>-DMSO): 1.25 (d, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.6-4.8 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 8.35 (m, 2H), 8.9 (s, 1H), 11.1 (br s, 1H); m/z 471 (M+H)<sup>+</sup>

40

メチル6-[(3-ヒドロキシ-5-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]カルボニルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート

## 【0126】

## 【化26】



## 【0127】

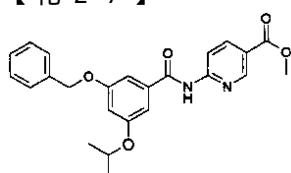
<sup>1</sup>H NMR d(d<sub>6</sub> - DMSO) : 1.25 (d, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.1 (m, 1H) 10, 8.3 (s, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 11.0, (s, 1H).

m/z 331 (M + H)<sup>+</sup>, 329 (M - H)<sup>-</sup>

メチル6-[({3-ベンジルオキシ-5-[（1-メチルエチル）オキシ]フェニル}カルボニル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート

## 【0128】

## 【化27】



20

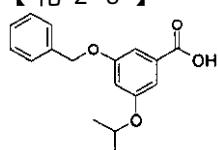
## 【0129】

<sup>1</sup>H NMR d(d<sub>6</sub> - DMSO) : 1.25 (d, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 - 7.5 (m, 6H), 8.35 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 11.15 (br s, 1H)

3-[（1-メチルエチル）オキシ]-5-[（フェニルメチル）オキシ]安息香酸

## 【0130】

## 【化28】



30

## 【0131】

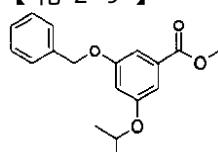
<sup>1</sup>H NMR d(d<sub>6</sub> - DMSO) : 1.25 (d, 6H), 4.65 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.8 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.30 ~ 7.5 (m, 5H), 12.95 (s br, 1H)

メチル3-[（1-メチルエチル）オキシ]-5-[（フェニルメチル）オキシ]ベンゾエート

40

## 【0132】

## 【化29】



## 【0133】

D MF (250ml) 中のメチル3-イソプロピルオキシ-5-ジヒドロキシ-ベンゾエート(25.0g, 119mmol)の溶液は、炭酸カリウム(41.1g, 297m

50

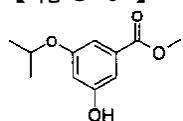
m o 1、2 . 5 当量) およびベンジルブロミド(17ml、143mmol、1 . 2 当量)で処理し、得られた懸濁液は60°で5時間加熱した。溶媒は真空中で除去し、残渣は水(200ml)に懸濁した;これをエチルアセテート(2×250ml)で抽出した。合わせた抽出物は水(4×150ml)およびブライン(2×100ml)で順次洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、留去して黄色オイルとしてメチル3-イソプロピルオキシ-5-ベンジルオキシベンゾエート(37.5g)を得て、それには痕跡量のエチルアセテート、ベンジルアルコールおよびベンジルブロミドが含まれていた。

<sup>1</sup>H NMR d(d<sub>6</sub>-DMSO): 1.2(d, 6H), 3.85(s, 3H), 4.65(m, 1H), 5.15(s, 2H), 6.85(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.3-7.5(m, 5H)。

#### メチル3-[ (1-メチルエチル)オキシ]-5-ヒドロキシベンゾエート

【0134】

【化30】



【0135】

<sup>1</sup>H NMR d(d<sub>6</sub>-DMSO): 1.2(d, 6H), 3.8(s, 3H), 4.55(m, 1H), 6.55(m, 1H), 6.9(m, 1H), 6.95(m, 1H)。

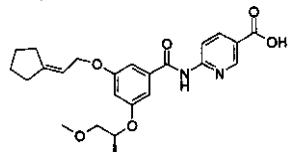
【0136】

#### 実施例2

6-{[ (3-(2-シクロペンチリデンエチル)オキシ]-5-{[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}フェニル}カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボン酸

【0137】

【化31】



【0138】

実施例2は実施例1の製造に類似した方法を使用して、対応するエステル、メチル6-{[ (3-(2-シクロペンチリデンエチル)オキシ]-5-{[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}フェニル}カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボキシレートから製造した。

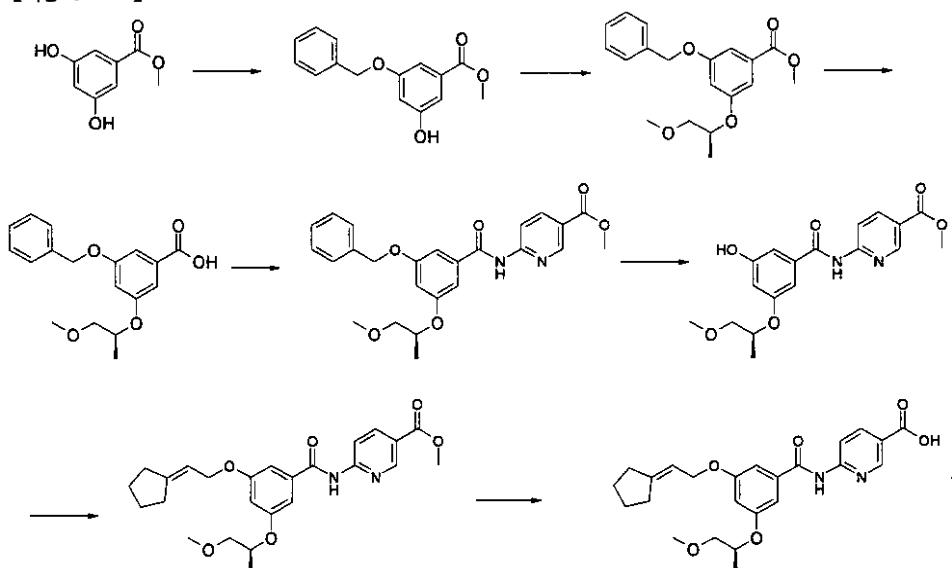
<sup>1</sup>H NMR d(d<sub>6</sub>-DMSO): 1.24(s, 3H), 1.55-1.72(m, 4H), 2.30(見かけ上q, 4H), 3.30(s, 3H 溶媒ピークにより不明瞭), 3.49(qd, 2H), 4.57(d, 2H), 4.75(m, 1H), 5.55(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.22(s, 1H), 8.31(s, 2H), 8.90(s, 1H), 11.09(s, 1H), 13.17(s br, 1H)

m/z 441.5(M+H)<sup>+</sup>, 439.5(M-H)<sup>-</sup>

実施例2の製造のための中間体は、下記のスキーム:

【0139】

## 【化32】



## 【0140】

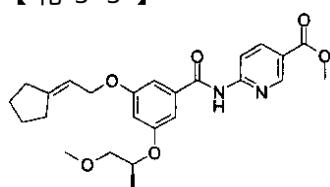
に従って、以下に記載のように製造した：

メチル 6 - { [ ( 3 - ( 2 - シクロペンチリデンエチル ) オキシ ] - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ] カルボニル ] アミノ }

ピリジン - 3 - カルボキシレート

## 【0141】

## 【化33】



## 【0142】

D C M ( 3 0 m l ) 中のメチル 6 - { [ ( 3 - ヒドロキシ - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ] カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレート ( 9 0 0 m g 、 2 . 5 m m o l ) 、 2 - シクロペンチリデンエタノール ( 3 8 2 m g 、 3 . 4 m m o l 、 1 . 4 当量 ) およびポリマーに支持されたトリフェニルホスフィン ( およそ 3 m m o l / g 、 1 . 5 g 、 およそ 3 当量 ) の攪拌懸濁液に、アルゴン下で、ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート ( D T A D 、 1 . 2 9 g 、 5 . 6 m m o l 、 2 . 2 当量 ) を添加し、反応混合物は周囲温度で一晩攪拌した。レジンはろ過により除去し、エチルアセテートおよび T H F で洗浄し；ろ液および洗浄液を合わせて真空下で留去し、残渣を粉碎 ( エーテル / イソヘキサン 1 : 1 ) してメチル 6 - { [ ( 3 - ( 2 - シクロペンチリデンエチル ) オキシ ] - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ] カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup> H N M R d ( d<sub>6</sub> - D M S O ) : 1 . 2 2 ( d , 3 H ) , 1 . 6 0 ( m , 4 H ) , 2 . 2 9 ( d , 4 H ) , 3 . 3 ( s , 3 H ) , 3 . 4 7 ( m , 2 H ) , 3 . 4 5 ( d , 2 H ) , 3 . 8 8 ( s , 3 H ) , 4 . 7 1 ( m , 1 H ) , 5 . 5 3 ( m , 1 H ) , 6 . 6 8 ( m , 1 H ) , 7 . 1 8 ( s , 1 H ) , 7 . 2 0 ( s , 1 H ) , 8 . 3 3 ( s , 2 H ) , 8 . 9 0 ( s , 1 H ) , 1 1 . 1 2 ( b r s , 1 H )  
m / z 4 5 5 . 5 ( M + H )<sup>+</sup>

メチル 6 - { [ ( 3 - ヒドロキシ - 5 - { [ ( 1 S ) - 1 - メチル - 2 - ( メチルオキシ ) エチル ] オキシ } フェニル ] カルボニル ] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキシレート

## 【0143】

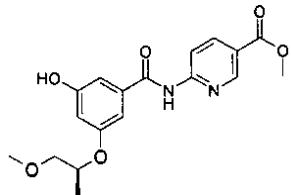
10

20

40

50

## 【化34】



## 【0144】

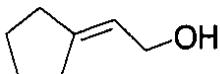
これは上記の実施例1の中間体に記載されたとおりに製造した。

2 - シクロペンチリデンエタノール

10

## 【0145】

## 【化35】



## 【0146】

これは国際特許出願番号WO 01 / 68603、63ページに記載されたとおりに製造した。

先に記載の方法に類似の方法を使用して、実施例2.1がさらに製造された：

## 【0147】

20

## 【表2】

No	構造	MS	NMR
2.1		(M+H) <sup>+</sup> 411	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.26 (d, 6H), 1.61 (m, 4H), 2.26 (d, 4H), 4.55 (d, 2H), 4.71 (7重項, 1H), 5.53 (br m, 1H), 6.64 (t, 1H), 7.16 (m, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H), COOHは見られなかった。

30

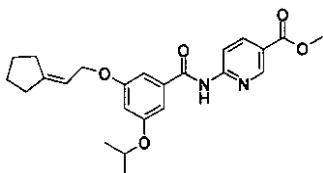
## 【0148】

実施例2.1の製造のための適切な中間体は、実施例2の製造のための中間体の製造に使用した方法に類似の方法を使用して製造した：

メチル6-[[(3-(2-シクロペンチリデンエチル)オキシ]-5-[[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート

## 【0149】

## 【化36】



40

## 【0150】

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.27 (d, 6H), 1.60 (m, 4H), 2.28 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.54 (d, 2H), 4.70 (7重項, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.63 (t, 1H), 7.15 (m, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.10 (br s, 1H)  
m/z 425 (M+H)<sup>+</sup>

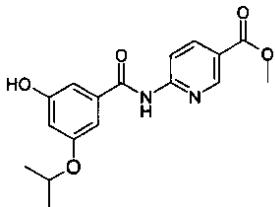
メチル6-[[(3-ヒドロキシ-5-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート

50

ルボニル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート

【0151】

【化37】



【0152】

10

これは上記の実施例1.1の中間体に記載されたとおりに製造した。

生物学的試験：

本発明の化合物の生物学的作用は、以下の方法で試験することができる：

(1) GLKの酵素活性は、GLK、ATPおよびグルコースをインキュベートすることにより測定することができる。生成物形成速度は、G-6-Pデヒドロゲナーゼ、NADP/NADPH系にアッセイをカップリングし、340nmの光学密度の直線状増加を測定することにより、決定することができる(Matschinsky et al 1993)。化合物によるGLKの活性化は、Brocklehurst et al(Diabetes 2004, 53, 535-541)に記載のように、GLKR Pの存在下、または非存在下でこのアッセイを使用して、評価することができる。

【0153】

(2) GLKとGLKR P(RP=調節蛋白質)間の結合相互作用を測定するためのGLK/GLKR P結合アッセイ。該方法を使用して、GLKとGLKR P間の相互作用を調節することにより、GLKを調節する化合物を同定することができる。GLKR PとGLKは、場合により試験化合物の存在下において、阻害濃度のF-6-Pと共にインキュベートし、GLKとGLKR P間の相互作用の程度を測定する。F-6-Pに取って代わるか、またはいか別の方法でGLK/GLKR P相互作用を減少させる化合物は、形成されるGLK/GLKR P複合体の量の減少により、検出されることになる。F-6-P結合を促進するか、またはいか別の方法でGLK/GLKR P相互作用を促進する化合物は、形成されるGLK/GLKR P複合体の量の増加によって検出されることになる。そのような結合アッセイの具体的な例を以下に記載する。

【0154】

GLK/GLKR Pシンチレーション近接アッセイ  
WO 01/20327(その内容は参照として本明細書に援用される)に記載のように、組換えヒトGLKおよびGLKR Pを使用して、“mix and measure”96ウェルSPA(シンチレーション近接アッセイ)を開発した。GLK(ビオチン化)およびGLKR Pは、阻害濃度の放射標識した[3H]F-6-P(Amersham Custom Synthesis TRQ8689)の存在下で、ストレプトアビシンに結合したSPAビーズ(Amersham)とインキュベートし、シグナルを生じる。F-6-Pに取って代わるか、またはいか別の方法でGLK/GLKR P相互作用を中断する化合物は、このシグナル消失を引き起こすことになる。

【0155】

結合アッセイは、室温で2時間行われた。反応混合物は、50mM Tris-HCl(pH 7.5)、2mM ATP、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM DTT、組換えビオチン化GLK(0.1mg)、組換えGLKR P(0.1mg)、0.05mCi[3H]F-6-P(Amersham)を含有し、最終容量は100mlとした。インキュベーション後、GLK/GLKR P複合体形成の程度は、0.1mg/ウェルアビシン結合SPAビーズ(Amersham)の添加、およびPackard TopCount NXTでのシンチレーション計数により決定した。

50

## 【0156】

(3) GLKRPとF-6-P間の結合相互作用を測定するためのF-6-P/GLKRP結合アッセイ。この方法を使用して、化合物の作用機序に関する付加的な情報を提供することができる。GLK/GLKRP結合アッセイにおいて同定された化合物は、F-6-Pに取って代わるか、またはいずれか別の方法でGLKとGLKRPの相互作用を変化させることにより、GLKとGLKRPの相互作用を調節することができる。たとえば、蛋白質 蛋白質相互作用は一般に複数の結合部位を介した相互作用によって起こることが公知である。したがって、GLKとGLKRP間の相互作用を変化させる化合物は、1以上のいくつかの異なる結合部位に結合することにより作用できる可能性がある。

## 【0157】

F-6-P/GLKRP結合アッセイは、GLKRP上のF-6-Pの結合部位からF-6-Pに取って代わることによってGLKとGLKRPの相互作用を調節する化合物だけを同定する。

## 【0158】

GLKRPはGLKの非存在下で、試験化合物と阻害濃度のF-6-Pと共にインキュベートし、F-6-PとGLKRP間の相互作用の程度を測定する。GLKRPへのF-6-Pの結合に取って代わる化合物は、形成されるGLKRP/F-6-P複合体の量の変化によって検出することができる。そのような結合アッセイの具体的な例を、以下に記載する。

## 【0159】

F-6-P/GLKRPシンチレーション近接アッセイ  
WO 01 / 20327（その内容は参考として本明細書に援用される）に記載のように、組換えヒトGLKRPを使用して、“mix and measure” 96ウェルシンチレーション近接アッセイを開発した。FLAG 標識GLKRPは、阻害濃度の放射標識 [3H]F-6-Pの存在下において、蛋白質Aに被覆されたSPAビーズ(Amersham)、および抗 FLAG 抗体と共にインキュベートする。シグナルが生成される。F-6-P結合に取って代わる化合物は、このシグナル消失を引き起こすことになる。このアッセイとGLK/GLKRP結合アッセイの組み合わせにより、観察者は、F-6-Pに取って代わることによってGLK/GLKRP相互作用を中断する化合物を同定することになる。

## 【0160】

結合アッセイは、室温で2時間行われた。反応混合物は、50mM Tris-HCl (pH 7.5)、2mM ATP、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM DTT、組換えFLAG 標識GLKRP (0.1mg)、抗 FLAG M2 抗体 (0.2mg) (IBI Kodak)、0.05mCi [3H]F-6-P (Amersham) を含有し、最終容量は100mlとした。インキュベーション後、F-6-P/GLKRP複合体形成の程度は、0.1mg/ウェル 蛋白質A結合SPAビーズ(Amersham)の添加、およびPackard TopCount NXTでのシンチレーション計数により決定した。

## 【0161】

組換えGLKおよびGLKRPの產生  
mRNAの調製  
ヒト肝総mRNAは、Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989に記載のように、4Mグアニジンイソチオシアネート、2.5mMシトレート、0.5%サルコシリ、100mM b メルカプトエタノール中で、ポリトロンによりホモゲナイズし、その後5.7M CsCl、25mM酢酸ナトリウム、135,000g(最大)での遠心分離により調製した。

PolyA<sup>+</sup>mRNAはFast Track(登録商標)mRNA単離キット(Invitrogen)を使用して直接調製した。

## 【0162】

10

20

30

40

50

### GLKおよびGLKR P cDNA配列のPCR増幅

ヒトGLKおよびGLKR P cDNAは、Sambrook, Fritsch & Maniatis, 1989に記載された、確立された技術を使用して、ヒト肝mRNAからPCRにより得た。PCRプライマーは、Tanizawa et al 1991およびBonthron, D.T. et al 1994(後にWarner, J.P. 1995において修正された)に示されたGLKおよびGLKR P cDNA配列に従って設計した。

#### 【0163】

##### Bluescript IIベクターにおけるクローニング

GLKおよびGLKR P cDNAは、Yanisch-Perron et al (1985)によって使用されたものに類似した組換えクローニングベクター系、pBluescript II、(Short et al 1998)(バクテリオファージT3およびT7プロモーター配列が隣接した、複数の特有の制限部位を含有するポリリンカ-DNAフラグメント、線維状ファージ複製起点、およびアンピシリン薬剤耐性マーカー遺伝子を持つ、coli E Iを基礎にしたレプリコンを含有する)を使用して、大腸菌にクローニングした。

#### 【0164】

##### 形質転換

大腸菌形質転換は、一般にエレクトロポレーションにより行った。DH5αまたはBL21(DE3)菌株の400mL培養物は、Lプロス中でOD600が0.5になるまで培養し、2,000gで遠心分離することにより採取した。細胞は氷冷脱イオン水で2回洗浄し、1mlの10%グリセロールに再懸濁し、-70°Cでアリコートを保存した。ライゲーションミックスはMillipore Vシリーズ(登録商標)膜(0.0025mmポアサイズ)を使用して脱塩した。細胞40mlは、0.2cmのエレクトロポレーションキュベット中で、1mlのライゲーションミックスまたはプラスミドDNAと共に10分間、氷上でインキュベートし、Gene Pulser(登録商標)装置(BioRad)を使用して、0.5kV cm<sup>-1</sup>、250mF、250?で標識した。形質転換体は、テトラサイクリン10mg/mlまたはアンピシリン100mg/mlを補足したL-寒天培地上で選択した。

#### 【0165】

##### 発現

GLKは大腸菌BL21細胞中で、ベクターpTB375NBS-Eから発現され、N-末端メチオニンのすぐ隣に6-Hisタグを含有する組換え蛋白質が産生された。あるいは、別の適切なベクターはpET21(+)DNA、Novagen、カタログ番号697703である。6-Hisタグを使用して、Qiagenから購入した、ニッケル二トリロトリ酢酸アガロースを充填したカラム(カタログ番号30250)で組換え蛋白質を精製した。

#### 【0166】

GLKR Pは大腸菌BL21細胞中で、ベクターpFLAG-CTC(IBC Kodak)から発現され、C-末端FLAGタグを含有する組換え蛋白質が産生された。蛋白質は、初めにDEAEセファロースイオン交換により、続いてSigma-Aldrichから購入したM2抗FLAG免疫アフィニティーカラム(カタログ番号A1205)での最終精製のためのFLAGタグの使用により精製した。

#### 【0167】

##### GLKのビオチン化:

GLKは、Sigma Aldrichから購入した、ビオチニアミドカブロエートN-ヒドロキシスクシニドエステル(ビオチン-NHS)(カタログ番号B2643)との反応によりビオチン化した。手短に言えば、標的蛋白質(GLK)の遊離アミノ基は、定義されたモル比でビオチン-NHSと反応して安定なアミド結合を形成し、共有結合したビオチンを含有する生成物を生じる。過剰な、結合しないビオチン-NHSは透析によ

10

20

30

40

50

り生成物から除去される。具体的には、7.5 mg の G L K が 4 mL の 25 mM H E P E S pH 7.3、0.15 M K C l、1 mM ジチオスレイトール、1 mM E D T A、1 mM Mg C l<sub>2</sub> (バッファー-A) 中の 0.31 mg のビオチン N H S に添加された。この反応混合物は、付加的な 22 mg のビオチン N H S を含有するバッファー-A 100 mL に対して透析した。4 時間後、過剰なビオチン N H S をバッファー-A に対する十分な透析により除去した。

#### 【0168】

##### ラットへの経口投与後の血漿中レベルおよび血漿蛋白質結合の測定

##### ラットへの化合物の投与および血漿試料採取

遊星歯車で粉碎した化合物 [P u l u e r i s e t t e 7 M i l l (G l e n C 10  
r e s t o n L t d , S t a n m o r e , M i d d l e s e x , U K ) 中、15 分間、  
500 r p m、5 ジルコニウムボール] は、0.5% H P M C T w e e n に懸濁し、  
高脂肪食 (R e s e a r c h D i e t s 、D 1 2 4 5 1 、14 日間随意に摂食) で飼育  
された雌A l d e r l e y P a r k Z u c k e r またはA l d e r l e y P a r k  
W i s t a r ラットに、投与量 0.3 ~ 10 mg / k g 、5 m l s / k g の割合で経口  
胃管投与した。

#### 【0169】

血漿試料は、以下のような覚醒血液採取または末梢血採取のいずれかにより得た：

覚醒血液採取 (化合物レベルまたは血液化学のため) 静脈内血液試料は、600  $\mu$  l  
S t a r s t e d t M u l t i v e t t e (E D T A) および 22 G 針を使用して、  
必要な時点で尾静脈から採取した。試料は氷上に維持し、採取後 15 ~ 30 分間以内に 3  
000 r p m で 10 分間、遠心分離した。血漿は吸引し、-20 で保存した。  
20

#### 【0170】

化合物レベルまたは血液化学のための末梢血採取 実験終了時に、動物は C O<sub>2</sub> / O<sub>2</sub>  
への暴露により安楽死させた。血液試料は心臓穿刺により採取した。試料は氷上に維持し、  
採取後 15 ~ 30 分間以内に 3000 r p m で 10 分間、遠心分離した。血漿は吸引し、  
-20 で保存した。

#### 【0171】

##### ラット血漿における化合物レベルの測定

ラット血漿 25  $\mu$  l は 96 ウエル蛋白質沈殿プレート (V a r i a n i n c . P a l  
o A l t o , C a l i f o r n i a , U S A ) のウェルに添加した。それぞれのウェル  
に、内部標準として作用する 1 ug / m l の (3 - イソプロポキシ - 5 - ベンジルオキシ  
- ベンゾイル) アミノピリジン 3 - カルボン酸を含有する、アセトニトリル 500  $\mu$  l を  
添加し、血漿蛋白質を沈殿させた。次に血漿溶媒混合物を真空下で沈殿プレートを通して  
吸引し、溶出液を集めた。溶出液は遠心エバポレーターを使用して蒸発乾固し、200  $\mu$   
l のメタノール : 水 : ギ酸 (60 : 40 : 0.1) に溶解した。  
30

#### 【0172】

溶解した試料は、次にタンデム質量分析検出の付いた高速液体クロマトグラフィー (H  
P L C - M S - M S ) を使用して分析した。H P L C は、P h e n o m e n e x P r o  
d i g y C 8 、50 x 4 . 6 、5 mm . カラム (P h e n o m e n e x , M a c c l e  
s f i e l d , U K ) を使用し、流速 1 m l / 分で、注入量 10  $\mu$  l を使用し、以下のグ  
ラジエント溶出特性を使用して行った：  
40

#### 【0173】

## 【表3】

移動相A

水中0. 1%ギ酸

移動相B

メタノール中0. 1%ギ酸

移動相グラジエント

0分 50% A

0. 5分 5% A

2. 5分 5% A

2. 6分 50% A

3. 0分 50% A

10

20

30

## 【0174】

質量分析は Applied Biosystems API 3000 質量分析計 (Applied Biosystems, Foster City, California, USA) を使用して行った。試料を分析する前に、質量分析計は試験化合物の構造に対して最適化された。

## 【0175】

試験試料の濃度は、試験試料のピーク高対内部標準のピーク高の比から決定した。試験試料の濃度は、内部標準として(3-イソプロポキシ-5-ベンジルオキシ-ベンゾイル)アミノピリジン3-カルボン酸を使用し、先に記載のように処理されたラット血漿試料に添加された公知の濃度の試験試料を使用することにより作製された、比を濃度に関連させる標準曲線を参照して計算した。

## 【0176】

## 化合物の血漿蛋白質結合の測定

化合物の血漿蛋白質結合は、平衡透析技術 (W. Lindner et al., J. C. chromatography, 1996, 677, 1-28) を使用して測定した。化合物は、血漿および等張リン酸バッファー pH 7.4 (透析セル中それぞれ 1 ml) と共に 37 度で 18 時間、濃度 20 μM で透析した。Spectrum (登録商標) 20 - セル 平衡ダイアライザーをテフロン、半微量透析セルおよび Spectra/Por (登録商標) 2 膜ディスク [分子量カットオフ 12 ~ 14000 ダルトン、47 mm] (Per Bio Science UK Ltd, Tattonhal 1, Cheshire により供給) と一緒に使用した。血漿およびバッファー試料は透析後除去し、HPLC UV / MS (UV および質量分析を伴った高速液体クロマトグラフィー) を使用して、分析し、血漿中の % 遊離レベルを得た。

## 【0177】

本発明の化合物は約 200 nM 未満の EC<sub>50</sub> でグルコキナーゼを活性化させ、約 0.05% ~ 約 1% の血漿中遊離百分率、およびラット体重 1 キログラムにつき化合物 1 mg の標準化投与量に関して、約 0.5 μM ~ 約 10 μM のピーク血中レベル (結合および遊離を共に含む) を有する。

たとえば、実施例 2 は以下の値を有する：

## 【0178】

40

【表4】

EC <sub>50</sub>	血漿中 遊離百分率	ピーク 血中レベル
78nM	0.42%	2.2μM

【0179】

参考文献

10

【0180】

【表5A】

- 1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. and Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition **13**, 463-96
- 2 DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes **37**, 667-87
- 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. and Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine **328**, 697-702
- 4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. and Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology **58**, 171-86

20

【0181】

## 【表5B】

- 5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. and Shulman, G. I. (1996) *Journal of Clinical Investigation* **98**, 1755-61
- 6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. and Barbetti, F. (2002) *Diabetes* **51**, 1240-6
- 6a Gloyn, A.L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P., Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C., Buettger, C., Magnuson, M.A., Matschinsky, F.M., and Hattersley, A.T.; *Diabetes* **52**: 2433-2440
- 7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. and Herold, K. C. (1998) *New England Journal of Medicine* **338**, 226-30
- 8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. and Dohm, G. L. (1995) *Hormone & Metabolic Research* **27**, 19-22
- 9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. and Connelly, S. (2001) *Diabetes* **50**, 2287-95
- 10 10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. and Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes* **50**, 622-9
- 11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. and Valera, A. (1996) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **93**, 7225-30
- 12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. and Guinovart, J. J. (1999) *Journal of Biological Chemistry* **274**, 31833-8
- 13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. and Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* **24**, 1882-7
- 14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2002) *Journal of Neurochemistry* **80**, 45-53
- 15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. and Levin, B. E. (2000) *Diabetes* **49**, 693-700
- 16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2000) *Journal of Neurochemistry* **74**, 1848-57
- 17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. and Mobbs, C. V. (1999) *Diabetes* **48**, 1763-1772

## 【表5C】

- 18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. and Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* **50**, 1-11
- 19 Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* **25**, supplement 5, S68-S72.
- 20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. and Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* **66**, 920-7
- 21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. and Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* **281**, E649-54 10
- 22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. and Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* **276**, R1223-31
- 23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. and Ashford, M. L. (1997) *Nature* **390**, 521-5
- 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. and Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* **3**, 757-8
- 25 Levin, B. E. and Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* **776**, 146-53 20
- 26 Levin, B. E., Govek, E. K. and Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain Research* **808**, 317-9
- 27 Levin, B. E., Brown, K. L. and Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Brain Research* **739**, 293-300
- 28 Rowe, I. C., Boden, P. R. and Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* **497**, 365-77
- 29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. and Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* **37**, 2475-82
- 30 Kurata, K., Fujimoto, K. and Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* **38**, 46-51 30
- 31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. and Fukagawa, K. (1986) *Physiology & Behavior* **37**, 615-20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/005068

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07D213/80 A61K31/455 A61P03/04 A61P03/10

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/000267 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; HAYTER, BARRY, RAYMOND; CURRIE) 3 January 2003 (2003-01-03) cited in the application claims 1-5,7,8,13,14; examples 30-32,53,58,72,74,80,81	1-18

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 March 2005	29/03/2005
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  vanVoorsttotVoorst, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/GB2004/005068
--

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 13, 16, 17 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 13, 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

PCT/GB2004/005068

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03000267	A 03-01-2003	BR	0210711 A	20-07-2004
		CA	2451249 A1	03-01-2003
		EP	1404335 A1	07-04-2004
		WO	03000267 A1	03-01-2003
		JP	2005500312 T	06-01-2005
		MX	PA03012004 A	26-03-2004
		US	2004214868 A1	28-10-2004

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	
<b>A 6 1 P 5/50 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/50	
<b>A 6 1 P 3/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/08	
<b>C 0 7 C 65/21 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>C 0 7 C 235/46 (2006.01)</b>	C 0 7 C 65/21	D
<b>C 0 7 C 33/12 (2006.01)</b>	C 0 7 C 235/46	
<b>C 0 7 C 309/65 (2006.01)</b>	C 0 7 C 33/12	
<b>C 1 2 N 9/12 (2006.01)</b>	C 0 7 C 309/65	
	C 1 2 N 9/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 コールケット,ピーター・ウィリアム・ロドニー

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー,マックルズフィールド,オルダリー・パーク,アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 ジョンストーン,クレイグ

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー,マックルズフィールド,オルダリー・パーク,アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 マッケレッチャー,ダーレン

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー,マックルズフィールド,オルダリー・パーク,アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 パイク,カート・ゴードン

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー,マックルズフィールド,オルダリー・パーク,アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

Fターム(参考) 4B050 CC10 DD11 HH01 KK11 LL01

4C055 AA01 BA02 BA53 BB04 BB15 CA02 CA57 DA01 FA11 FA32

FA37

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC19 GA16 MA01 MA04 NA14 NA15

ZA70 ZC02 ZC19 ZC33 ZC35

4H006 AA01 AB84