

(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2015-519309

(P2015-519309A)

(43) 公表日 平成27年7月9日(2015.7.9)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07F 9/40 (2006.01)	C07F 9/40	A 4C086
C07F 9/6574 (2006.01)	C07F 9/6574	C S P Z 4H050
A61K 31/66 (2006.01)	A61K 31/66	
A61K 31/662 (2006.01)	A61K 31/662	
A61K 31/675 (2006.01)	A61K 31/675	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁) 最終頁に続く

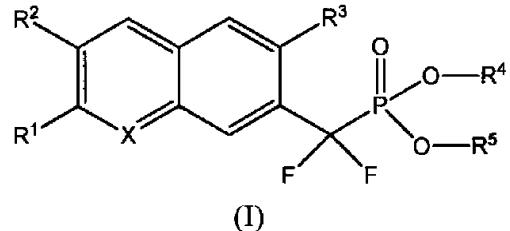
(21) 出願番号	特願2015-506051 (P2015-506051)	(71) 出願人	512086127 カネック ファーマ インコーポレイテッド カナダ国 ケベック ジエイ4ビー 6エス5 ブーシャーヴィル エティエンヌ マルシャン 900
(86) (22) 出願日	平成25年4月16日 (2013.4.16)	(74) 代理人	100147485
(85) 翻訳文提出日	平成26年12月12日 (2014.12.12)	(74) 代理人	弁理士 杉村 憲司
(86) 國際出願番号	PCT/CA2013/000364	(74) 代理人	100119530
(87) 國際公開番号	W02013/155600	(74) 代理人	弁理士 富田 和幸
(87) 國際公開日	平成25年10月24日 (2013.10.24)	(74) 代理人	100136858
(31) 優先権主張番号	61/624,572	(74) 代理人	弁理士 池田 浩
(32) 優先日	平成24年4月16日 (2012.4.16)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PTP-1B インヒビター前駆体としての縮合芳香族ホスホナート誘導体

(57) 【要約】

構造式Iの縮合芳香族ホスホナート類はタンパク質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) のインヒビターの前駆体である。本発明の化合物類は、それゆえ、タンパク質チロシンホスファターゼ-1Bの抑制に対して反応性の、障害、病状、または疾患で、2型糖尿病、インスリン抵抗性、脂質障害、肥満、メタボリックシンドローム、およびガンを含めたものの哺乳動物においての処置ために有用である。

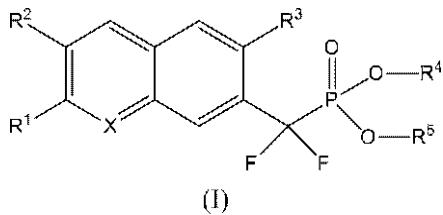


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の構造式 I :

【化 1】



10

の化合物またはその製薬上許容可能な塩であり、式中、

X は C H または N であり、

R¹ は、

(a) C₁ - C₃ アルキルであり、随意に（選択自由に）1 - 3 のハロゲン、- OH、- O C₁ - C₃ アルキルで随意に 1 - 3 のハロゲンで置換されるもの、- SO_x C₁ - C₃ アルキル、および - CN により置換されるもの、

(b) - CH₂OH、

(c) - (C = O) C₁ - C₃ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(d) - CN、

(e) - (C = O) OC₁ - C₃ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(f) - (C = O) NH R⁶、

(g) - CH = CH - アリール、

(h) - CH₂CH₂ - アリール、

(i) アリール、

(j) ヘテロアリール、

(k) - C = C - アリール、および

(l) - CH₂ - アリール

20

からなる群より選ばれ、

式中、- CH₂ - 基は随意に、1 - 2 の置換基として、無関係に、ハロゲンおよび C₁ - C₂ アルキルで随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるものから選ばれるもので置換されるものであり、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールはすべての場合に随意に、1 - 3 の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、

(ii) - (C = O) OC₁ - C₃ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(iii) - COOH、

(iv) C₁ - C₃ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

40

(v) - OC₁ - C₃ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、(vi) - SO_x Me、

(vii) - CN、および

(viii) - SO₂NH₂

から選ばれるものにより置換されるものであり、

R² は、H、ハロゲン、- CH₃、- CF₃、- OCH₃、および - OCF₃ からなる群より選ばれ、

R³ は、H、ハロゲン、および - OH からなる群より選ばれ、

50

R^4 および R^5 は、各々無関係に、

(a) 水素、

(b) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが随意に 1 - 3 のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換されるもの、および

(c) - (CR^aR^b)₁₋₂ であり、-ないし二の置換基として、無関係に

(i) - ($C=O$) OR⁷、

(ii) - ($C=O$) NH R^7 、

(iii) - ($C=O$) N(R^7)₂、

(iv) - ($C=O$) NH₂、

(v) - OR⁷、

(vi) - O($C=O$) R⁷、

(vii) - O($C=O$) OR⁷、

(viii) - O($C=O$) NH R^7 、

(ix) - O($C=O$) N(R^7)₂、

(x) - O($C=O$) NH₂、

(xi) - SO₂ NH₂、

(xii) - SO_x CH₃、

(viii) - S($C=O$) R⁷ および

(ix) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが随意に 1 - 3 のハロゲン、- CN、- SO_x CH₃、- SO₂ NH₂、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、- OC₁₋₃ アルキル、または - O C_{1-3} ハロアルキルで置換されるもの

から選ばれるものにより置換されるもの

からなる群より選ばれ、

または R^4 および R^5 は、リン原子および二つの酸素原子と一緒にになり、付着形態の 5 - ないし 7 - 員環であり、随意に、1 - 3 の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン

(ii) - ($C=O$) OC₁₋₃ アルキル、

(iii) - ($C=O$) OH、

(iv) C_{1-3} アルキルであり、随意にヒドロキシまたは 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(v) - OC₁₋₃ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(vi) - OH、および

(vii) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが随意に 1 - 3 のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換されるもの

から選ばれるものにより置換されるものであり、

ただし、 R^4 および R^5 は双方ともが水素であることはなく、

R^6 は、H、 C_{1-3} アルキルで随意に 1 - 3 のハロゲン、フェニル、または - CH₂ - フェニルにより置換されるものからなる群より選ばれ、そこではフェニルは随意に、1 - 3 の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、

(ii) - ($C=O$) OC₁₋₃ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(iii) - COOH、

(iv) C_{1-3} アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、およ

10

20

30

40

50

び

(v) $-\text{OC}_{1-3}$ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるものから選ばれるものにより置換されるものであり、

R^7 は、 C_{1-6} アルキルであり、随意に、1 - 3 の置換基として、無関係に

- (i) ハロゲン、
- (ii) ヒドロキシ、
- (iii) $-\text{OC}_{1-3}$ アルキル、
- (iv) アリール、および
- (v) ヘテロアリール

10

から選ばれるものにより置換されるものからなる群より選ばれ、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールは随意に 1 - 3 のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_x\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、および $-\text{OC}_{1-3}$ アルキルにより置換されるものであり、

R^a および R^b は、各々無関係に水素または C_{1-4} アルキルで随意にヒドロキシまたは 1 - 5 のフッ素により置換されるものであり、および

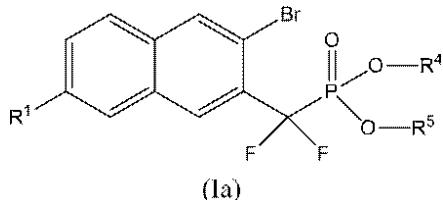
各 x は無関係に 0 から 2 までの整数である
化合物。

20

【請求項 2】

次の構造式 I a :

【化 2】



30

の化合物またはその製薬上許容可能な塩であり、式中、

R^1 は、

(a) C_{1-3} アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンまたは $-\text{CN}$ により置換されるもの、

(b) $-\text{CHO}$ 、

(c) $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(d) $-\text{CN}$ 、

(e) $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}\text{R}^6$ 、

(f) $-\text{CH}=\text{CH}-$ アリール、

(g) アリール、

(h) ヘテロアリール、

(i) $-\text{CC}-$ アリール、および

(j) $-\text{CH}_2-$ アリール

からなる群より選ばれ、

式中、 $-\text{CH}_2-$ 基は随意に、1 - 2 の置換基として、無関係に、ハロゲンおよび C_{1-2} のアルキルであり、随意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるものから選ばれるもので置換され、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールはすべての場合に随意に、1 - 3 の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、

40

50

(ii) - (C = O) OC₁₋₃ アルキルであり、隨意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(iii) - COOH、

(iv) C₁₋₃ アルキルであり、隨意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(v) - OC₁₋₃ アルキルであり、隨意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(vi) - SO_x Me、

(vii) - CN、および

(viii) - SO₂ NH₂

から選ばれるものにより置換されるものであり、

R⁴ および R⁵ は、各々無関係に、

10

(a) 水素、

(b) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが隨意に 1 - 3 のハロゲン、C₁₋₃ アルキル、または C₁₋₃ ハロアルキルにより置換されるもの、および

(c) - (CR^aR^b)₁₋₂ であり、- ないし - の置換基として、無関係に

(i) - (C = O) OR⁷、

(ii) - (C = O) NH R⁷、

(iii) - (C = O) N(R⁷)₂、

(iv) - (C = O) NH₂、

(v) - OR⁷、

20

(vi) - O(C = O) R⁷、

(vii) - O(C = O) OR⁷、

(viii) - O(C = O) NH R⁷、

(ix) - O(C = O) N(R⁷)₂、

(x) - O(C = O) NH₂、

(xi) - SO₂ NH₂、

(xii) - SO_x CH₃、

(xiii) - S(C = O) R⁷、および

(xiv) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが隨意に 1 - 3 のハロゲン、- CN、- SO_x CH₃、- SO₂ NH₂、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、- OC₁₋₃ アルキル、または - OC₁₋₃ ハロアルキルで置換されるもの

30

から選ばれるものにより置換されるもの

からなる群より選ばれ、

または R⁴ および R⁵ は、リン原子および二つの酸素原子と一緒にになり、付着形態の 5 - ないし 7 - 員環であり、隨意に、1 - 3 の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、

(ii) - (C = O) OC₁₋₃ アルキル、

(iii) - (C = O) OH、

(iv) C₁₋₃ アルキルであり、隨意にヒドロキシまたは 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

40

(v) - OC₁₋₃ アルキルであり、隨意に 1 - 3 のハロゲンにより置換されるもの、

(vi) - OH、および

(vii) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが隨意に 1 - 3 のハロゲン、C₁₋₃ アルキル、または C₁₋₃ ハロアルキルにより置換されるもの

から選ばれるものにより置換されるものであり、

ただし、R⁴ および R⁵ は双方ともが水素であることはなく、

50

R^6 は、H、 C_{1-3} アルキルで随意に1-3のハロゲン、フェニル、または $-CH_2-$ フェニルにより置換されるものからなる群より選ばれ、そこではフェニルは随意に1-3の置換基として、無関係に

- (i) ハロゲン、
- (ii) $- (C=O)OC_{1-3}$ アルキルであり、随意に1-3のハロゲンにより置換されるもの、
- (iii) $-COOH$ 、
- (iv) C_{1-3} アルキルであり、随意に1-3のハロゲンにより置換されるもの、および
- (v) $-OC_{1-3}$ アルキルであり、随意に1-3のハロゲンにより置換されるものから選ばれるものにより置換されるものであり、

R^7 は、 C_{1-6} アルキルであり、随意に1-3の置換基として、無関係に

- (i) ハロゲン、
- (ii) $-OC_{1-3}$ アルキル、
- (iii) アリール、および
- (iv) ヘテロアリール

から選ばれるものにより置換されるものからなる群より選ばれ、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールは随意に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-SO_xCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、および $-OC_{1-3}$ アルキルにより置換されるものであり、

R^a および R^b は、各々無関係に水素または C_{1-4} アルキルで随意にヒドロキシまたは1-5のフッ素により置換されるものであり、および

各 x は無関係に0から2までの整数である

請求項1の化合物。

【請求項3】

X は CH であり、 R^1 は $-CN$ または $-C_2H_5$ により置換された C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は水素であり、および R^3 はハロゲンである、請求項1の化合物。

【請求項4】

R^1 は $-CN$ または $-CH_2CN$ である、請求項3の化合物。

【請求項5】

R^1 は $-CH_2CN$ であり、および R^3 は臭素である、請求項4の化合物。

【請求項6】

R^4 および R^5 は、各々無関係に、アリールおよびヘテロアリールから選ばれ、アリールおよびヘテロアリールは随意に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換される、請求項1の化合物。

【請求項7】

X は CH であり、 R^1 は $-CN$ または $-CH_2CN$ であり、および R^3 は臭素である、請求項6の化合物。

【請求項8】

R^4 は水素であり、および R^5 は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは随意に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換される、請求項1の化合物。

【請求項9】

X は CH であり、 R^1 は $-CN$ または $-CH_2CN$ であり、および R^3 は臭素である、請求項8の化合物。

【請求項10】

R^4 および R^5 は、各々無関係に、 $- (CR^aR^b)_{1-2}$ であり、一つの置換基として、無関係に(i) $-O(C=O)R^7$ 、(ii) $-O(C=O)OR^7$ 、(iii) $-O(C$

10

20

30

40

50

$= O$) $N H R^7$ 、(iv) $- O (C = O) N (R^7)_2$ 、(v) $- O (C = O) NH_2$ 、および(vi) $- S (C = O) R^7$ から選ばれるものにより置換され、 R^7 、 R^a および R^b は請求項1に定義されるようなものである、請求項1の化合物。

【請求項11】

X は CH であり、 R^1 は $-CN$ または $-CH_2CN$ であり、および R^3 は臭素である、請求項10の化合物。

【請求項12】

R^4 は水素であり、および R^5 は $- (CR^aR^b)_{1-2}$ であり、一つの置換基として、無関係に(i) $- O (C = O) R^7$ 、(ii) $- O (C = O) OR^7$ 、(iii) $- O (C = O) NH R^7$ 、(iv) $- O (C = O) N (R^7)_2$ 、(v) $- O (C = O) NH_2$ 、および(vi) $- S (C = O) R^7$ から選ばれるものにより置換され、 R^7 、 R^a および R^b は、請求項1に定義されるようなものである、請求項1の化合物。
10

【請求項13】

X は CH であり、 R^1 は $-CN$ または $-CH_2CN$ であり、および R^3 は臭素である、請求項12の化合物。

【請求項14】

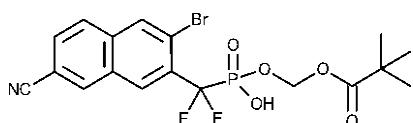
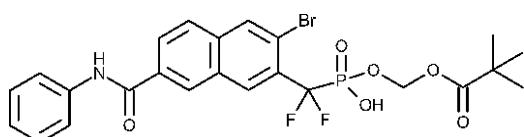
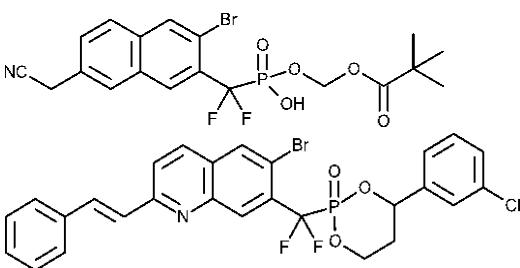
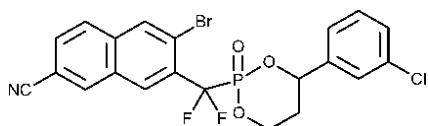
R^4 および R^5 は、リン原子および二つの酸素原子と一緒にになり、付着形態の6員環であり、随意に、1-3の置換基として、無関係に(i)ハロゲン、(ii) $- (C = O) O C_{1-3}$ アルキル、(iii) $- (C = O) OH$ 、(iv) C_{1-3} アルキル基であり、随意にヒドロキシまたは1-3のハロゲンにより置換されるもの、(v) $- O C_{1-3}$ アルキルであり、随意に1-3のハロゲンで置換されるもの、(vi) $- OH$ 、および(vii)アリールまたはヘテロアリールから選ばれるものにより置換され、そこではアリールおよびヘテロアリールは随意に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換される、請求項1の化合物。
20

【請求項15】

X は CH であり、 R^1 は $-CN$ または $-CH_2CN$ であり、および R^3 は臭素である、請求項14の化合物。

【請求項16】

次の

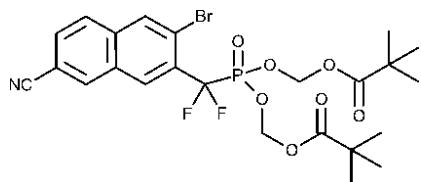


30

40

50

および



からなる群より選ばれる化合物またはその製薬上許容可能な塩である、請求項 1 の化合物。

【請求項 17】

10

請求項 1 に従う化合物を製薬上許容可能な担体との組合せで含む、製薬上組成物。

【請求項 18】

2型糖尿病、インスリン抵抗性、脂質障害、肥満、メタボリックシンドローム、およびガンの処置を必要とする哺乳動物の処置用の請求項 1 に従う化合物の使用。

【請求項 19】

2型糖尿病、インスリン抵抗性、脂質障害、肥満、メタボリックシンドローム、およびガンの処置を必要とする哺乳動物で使用するための薬の製造における請求項 1 に従う化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は2012年4月16日付け出願の米国仮特許出願61/624572号の優先権を主張し、ここに参考することによりその明細をそっくりそのまま組み込む。

【0002】

本発明の分野 本発明は、縮合芳香族ホスホナート類、それらの合成、およびタンパク質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) のインヒビターの前駆体としてのそれらの使用に関する。本発明の化合物類は、PTP-1Bのインヒビターの前駆体であり、そしてそれゆえ、PTP-1B介在疾患、たとえば、2型糖尿病、肥満、およびガンなどのようなものの処置において有用である。

30

【背景技術】

【0003】

本発明の背景 タンパク質チロシンホスファターゼは、様々な調節プロセスに関与する基質を脱リン酸化する膜貫通または細胞内酵素の大きなファミリーである [Fischer (フィッシャー) ら、1991年、Science (サイエンス) 253 : 401-406]。タンパク質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) は、種々のヒト組織において豊富な量で存在するおよそ50kDの細胞内タンパク質である [Charbonneau (シャルボノー) ら、1989、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (プロシードィングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシーズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ) 86 : 5252-5256 ; Goldstein (ゴールド斯坦) 、1993、Receptor (レセプター) 3 : 1-15]。

40

【0004】

多数のタンパク質はPTP-1Bの基質である。一つの重要な基質はインスリン受容体である。その受容体へのインスリンの結合は、受容体の、最も顕著なのは、キナーゼ触媒ドメインにおけるチロシン1146、1150、および1151での、自己リン酸化をもたらす [White & Kahn (ホワイト & カーン) 、1994、J. Biol. Chem. (ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー) 269 : 1-4]。これは、インスリン受容体チロシンキナーゼの活性化を引き起こし、それはインスリンの様々な生物学的効果を媒介するためにインスリンシグナル伝達事象をさらに下流に伝播する様々なインスリン受容体基質 (IRS) タンパク質をリン酸化する。

【0005】

50

Kennedy (ケネディ) ら、1999、*Science* 283 : 1544-1548は、タンパク質チロシンホスファターゼPTP-1Bがインスリンシグナル伝達経路の負のレギュレーター（制御因子）であることを示し、この酵素のインヒビター類は2型糖尿病の治療において有益でありうることが示唆された。PTP-1B欠損マウスは、糖尿病および肥満の双方に抵抗性である。

【0006】

また、2型糖尿病および関連疾患を治療するためのPTP-1Bインヒビターの使用のための裏付けは、2型糖尿病の動物モデルにおいてPTP-1Bに特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用によって提供された。動物モデルにおいて、アンチセンスオリゴヌクレオチドによるPTP-1Bの抑制は、血中グルコースおよびインスリンレベルの正常化をもたらした。Zinker (ジンカー) ら、2002、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*、99 : 11357。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、PTP-1Bを抑制する化合物は、2型糖尿病を治療し、および/または制御するため、およびそれを必要とする受動体（患者）において耐糖能（グルコース抵抗性）を改善するために有用性を有することが期待される。PTP-1Bのインヒビターはまた、前糖尿病性患者における糖尿病の発症を遅延させるため、および前糖尿病性患者が糖尿病を起こすのを防ぐために有用であると期待される。さらにまた、PTP-1Bインヒビターは、肥満および脂質代謝異常（脂質異常症）の処置において有用性を有しうる。したがって、PTP-1Bを抑制する新規な化合物に対して必要性が存在する。

20

【0008】

PTP-1Bの高められたレベルは、いくつかの癌細胞系において、慢性骨髄性白血病（CML）、乳癌、卵巣癌、および前立腺癌を含め、観察されており、これらのおよび他の癌細胞においてキナーゼ活性を制御することにおいてのPTP-1Bのための調節的役割が示唆された。たとえば、Liu (リュー) ら、*J Biol. Chem.*、1996、271 : 31290-31295；Kenneth (ケニス) ら、*Mol Cell Biol* (モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー)、1998、18 : 2965-2975；Weiner (ウェイナー) ら、*J Natl. Cancer Inst.* (ジャーナル・オブ・ザ・ナショナル・キャンサー・インスティチュート)、1996、86 : 372-378参照。このようにして、PTP-1B活性の抑制は、これらおよび他の癌を処置または防止するための重要な標的を構成しうる。PTP-1Bインヒビターは、癌を処置または防止するために、および一旦それが発症したら癌の進行を遅らせるために有用でありうる。

30

【0009】

PTP-1Bの高められたレベルはまた、乳癌、卵巣癌、大腸（結腸）癌、胃癌、扁平上皮癌、および前立腺癌を含む様々なヒトの癌において免疫組織化学によって検出されており、そしてその過剰発現は予後不良と相關する。たとえば、Zhai (ジャイ) ら、*Cancer Res.* (キャンサー・リサーチ) 1993、53 : 2272-2278；Weiner (ウェイナー) ら、*J Natl. Cancer Inst.* (ジャーナル・オブ・ザ・ナショナル・キャンサー・インスティチュート) ; Weiner ら、*Am. J. Obstet. Gynecol.* (アメリカン・ジャーナル・オブ・オブスティリックス・アンド・ガイネコロジー)、1994、170 : 1177-1183；Zhu (チュー) ら、*Cancer Res.*、2007、67 : 10129-10137；Wang (ワン) ら、*Med Oncol.* (メディカル・オンコロジー) 2011年三月27日 [印刷前の電子出版 (Epub ahead of print) ; DOI : 10.1007/s12032-011-9911-2]；Nanney (ナニー) ら、*J. Cutan. Pathol.* (ジャーナル・オブ・クータナウス・パソロジー)、1997、24 : 521-532；Wu (ウー) ら、*Prostate* (プロステート)、2006、66 : 1125-1135；Lessard (レッサード) ら、*Cancer Res.*、2012年一月26日 [印刷前の電子出版]を参照。ヒト癌におけるPTP-1Bの過剰発現 (overexpression) およびその腫瘍グレード（腫瘍悪性度）との相関は、PTP-1Bインヒビターがこれらのヒト癌の進行を防ぐのに有用でありうることを示唆する。

40

【0010】

Julien (ジュリアン) ら、*Nat. Genet.* (ネーチャー・ジェネティクス) 2007、39 : 338-346は、PTP-1B遺伝子の一または二のコピーを欠くNDL2マウスが遺伝子の正常なコピーを

50

有するものよりも実質的に長い時間の期間に腫瘍フリーであることを示した。さらに、PT-1Bインヒビターで処置したNDL2マウスはまた、乳腺腫瘍の形成での有意な遅延を示した。

【0011】

加えて、Balavenkatraman (バラベンカトラマン) ら、Mol Cancer Res. (モレキュラー・キャンサー・リサーチ)、2011、9: 1377-1384は、PTP-1B活性がヒト乳癌の発症に寄与することを実証し、それはPTP1B抑制が乳癌の防止に有効でありうることを示唆する。

【0012】

プロドラッグは、薬物分子の経口バイオアベイラビリティを改善するために、薬物分子の物理化学的および薬物動態学的特性を改善する手段として使用されうることが十分に確立されている。プロドラッグの一部分 (モイエティー) は、次いで、活性な一部分を生成するために、体内での代謝、酵素的および/または化学プロセスによって開裂される。標準的なプロドラッグは、薬物上の官能基に結合した基で構成され [例は、OH、-SH、-COOH、-NH₂、-OP(O)(OH)₂、および-P(O)(OH)₂] 、それらはインビボ (生体内) でこの官能基から切断される。基は、慣習的に、プロドラッグを形成するために使用され、それには、制限されないが、カルボン酸エステル類で、そこでは基はアルキル、アリール、アシルオキシアルキル、またはアルコキシカルボニルオキシアルキルであるもの ; ヒドロキシル、チオールおよびアミンのアシル誘導体で、そこではアシル基は、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ホスファート (リン酸塩) またはスルファート (硫酸塩) であるものが含まれる。本発明は特には、ホスホン酸をマスクする基、たとえば、アルキル、アリール、アシルオキシアルキル、およびアルコキシカルボニルオキシアルキルなどのようなものである。酸素原子または窒素原子のいずれかを介してリン原子に連結される基は、生物学的に活性なホスホン酸のプロドラッグとして働くことができる。ホスホン酸は、プロドラッグ基で修飾されうる二つの官能基を含むので、酸素原子を介してリン原子に結合した一または二のいずれかの基を有することが可能である。二つの基が結合されるとき、これら二つの基は、同一であってもよく、二つの無関係な基でもよいし、または互いに連結して環を形成してよく、それ自体プロドラッグである。一定の場合には、複合酵素的、代謝的または化学的変換は、投与されたプロドラッグを生物学的に活性な薬物に変換するために必要とされうる。この段階的なプロセスで生成された任意の安定な中間体も本発明に含まれる。

10

20

30

40

50

【0013】

生物学的に活性な化合物のプロドラッグ形態は、複合的実用性 (マルチプル・ユーティリティ) を有していてもよく、たとえば、経口バイオアベイラビリティを改善するために、そして従って、投薬のより一層少ない量の投与を可能にし ; 苦味または胃腸刺激感受性をマスキングまたは排除することによって嗜好性を向上させるために ; 静脈内使用を可能にするように溶解性を変えるために ; 生物学的に活性な化合物の長時間または持続的な放出もしくは送達 (デリバリー) を提供するために ; 製剤の容易さを改善するために ; または生物学的に活性な化合物の部位特異的送達を提供するためにである。普通に使用されるプロドラッグは、(i) Ettmayer (エトマイアー) ら、J. Med. Chem. (ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー) 2004、47: 2393 ; (ii) Silverman (シルバーマン) 、The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (オーガニック・ケミストリー・オブ・ドラッグ・デザイン・アンド・ドラッグ・アクション) 、Academic Press (アカデミック・プレス) 、1992、第8章 : 「Prodrugs and Drug Delivery Systems (プロドラッグおよびドラッグデリバリーシステム)」 : 第352-401頁 ; (iii) Rautio (ラウティオ) ら、Nature Rev. Drug Disc. (ネイチャー・レビューズ・ドラッグ・ディスカバリー) 2008、7: 255に記載されている。ホスホン酸のプロドラッグの追加の例は、(i) Dang (ダン) ら、J. Med. Chem. 2008、51: 4331 ; (ii) Boutsalis (ボウツセリス) ら、J. Med. Chem. 2007、50: 856 ; (iii) Farquhar (ファーカー) ら、J. Med. Chem. 1994、37: 3902 ; (iv) Lee (リー) ら、Antimicrob. Agents Chemother. (アンチミクロバイアル・エージェンツ・アンド・ケモセラピー) 2005、49: 1898 ; (v) Ballatore (バラトール)

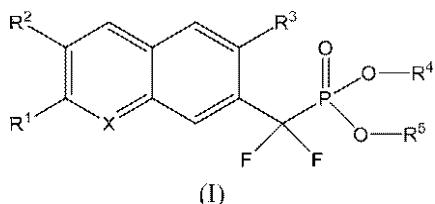
ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. (バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ) 2001、11: 1053; (vi) Dangら、J. Diabetes Met. (ジャーナル・オブ・ダイアビーティズ・メリティス) 2010、1: 105; (vii) Krise (クライス) およびStella (ステラ)、Advanced Drug Deliv. Rev. (アドバンスド・ドラッグ・デリバリー・レビュー) 1996、19: 287に記載される。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の概略 本発明は、次の構造式I:

【化1】



の化合物およびその製薬上許容可能な塩に関連し、式中、

XはCHまたはNであり、

R¹は、

(a) C₁₋₃アルキルであり、随意に(選択自由に)1-3のハロゲン、-OH、-OC₁₋₃アルキルで選択自由に1-3のハロゲンで置換されるもの、-SO_xC₁₋₃アルキル、および-CNにより置換されるもの、

(b) -CHO、

(c) -(C=O)C₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(d) -CN、

(e) -(C=O)OC₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(f) -(C=O)NHR⁶、

(g) -CH=CH-アリール、

(h) -CH₂CH₂-アリール、

(i) アリール、

(j) ヘテロアリール、

(k) -C-C-アリール、および

(l) -CH₂-アリール

からなる群より選ばれ、

式中、-CH₂-基は選択自由に、1-2の置換基として、無関係に、ハロゲンおよびC₁₋₂アルキルで選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるものから選ばれるもので置換されるものであり、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールはすべての場合に選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、

(ii) -(C=O)OC₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(iii) -COOH、

(iv) C₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(v) -OC₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(vi) -SO_xMe、

(vii) -CN、および

(viii) -SO₂NH₂

から選ばれるものにより置換されるものであり、

R²は、H、ハロゲン、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-OCF₃からなる群より選ばれ、

10

20

30

40

50

R^3 は、H、ハロゲン、および-OHからなる群より選ばれ、

R^4 および R^5 は、各々無関係に、

(a) 水素、

(b) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換されるもの、および

(c) $-(CR^aR^b)_{1-2}$ であり、一ないし二の置換基として、無関係に

(i) $-(C=O)OR^7$ 、

(ii) $-(C=O)NHR^7$ 、

(iii) $-(C=O)N(R^7)_2$ 、

(iv) $-(C=O)NH_2$ 、

(v) $-OR^7$ 、

(vi) $-O(C=O)R^7$ 、

(vii) $-O(C=O)OR^7$ 、

(viii) $-O(C=O)NHR^7$ 、

(ix) $-O(C=O)N(R^7)_2$ 、

(x) $-O(C=O)NH_2$ 、

(xi) $-SO_2NH_2$ 、

(xii) $-SO_xCH_3$ 、

(viii) (xiii) $-S(C=O)R^7$ および

(ix) (xiv) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、-CN、 $-SO_xCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $-OC_{1-3}$ ハロアルキルで置換されるものから選ばれるものにより置換されるもの

からなる群より選ばれ、

または R^4 および R^5 は、リン原子および二つの酸素原子と一緒にになり、付着形態の5-ないし7-員環であり、選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン

(ii) $-(C=O)OC_{1-3}$ アルキル、

(iii) $-(C=O)OH$ 、

(iv) C_{1-3} アルキルであり、選択自由にヒドロキシまたは1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(v) $-OC_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(vi) $-OH$ 、および

(vii) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換されるもの

から選ばれるものにより置換されるものであり、

ただし、(a) R^4 および R^5 は双方ともが水素であることはなく、および(b) R^4 または R^5 は選択自由に1-3のハロゲンで置換される C_{1-3} アルキルでありえず、

R^6 は、H、 C_{1-3} アルキルで選択自由に1-3のハロゲン、フェニル、または $-CH_2-$ フェニルにより置換されるものからなる群より選ばれ、そこではフェニルは選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、

(ii) $-(C=O)OC_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(iii) $-COOH$ 、

(iv) C_{1-3} アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、および

(v) $-OC_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの

10

20

30

40

50

から選ばれるものにより置換されるものであり、

R^7 は、 C_{1-6} アルキルであり、選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

- (i) ハロゲン、
- (ii) ヒドロキシ、
- (iii) $-OC_{1-3}$ アルキル、
- (iv) アリール、および
- (v) ヘテロアリール

から選ばれるものにより置換されるものからなる群より選ばれ、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールは選択自由に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-SO_xCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、および $-OC_{1-3}$ アルキルにより置換されるものであり、

10

R^a および R^b は、各々無関係に水素または C_{1-4} アルキルで選択自由にヒドロキシまたは1-5のフッ素により置換されるものであり、および

各 x は無関係に0から2までの整数である。

【0015】

構造式(I)の化合物は、PTP-1Bのホスホン酸インヒビターに対する前駆体として有用である。それゆえ、そのような化合物は、PTP-1B媒介疾患、たとえば、2型糖尿病およびガンなどのようなものの処置に有用である。

20

【0016】

それらの作用機序に関する制限なしに、本発明の縮合芳香族ホスホナート(ホスホン酸)誘導体は、対応する遊離ホスホン酸の前駆体として作用し、それらはPTP-1Bの有効なインヒビターであることが実証された。したがって、それらは、PTP-1Bの抑制に対応する疾患、たとえば、2型糖尿病、インスリン抵抗性、脂質障害、肥満、アテローム性動脈硬化(症)、メタボリックシンドローム(代謝症候群)およびガンなどのようなものの処置、制御または防止に有用である。

20

【0017】

また、本発明の範囲内に包含されるのは、式(I)の化合物類を、単独で、または処置される特定の疾患に対して活性な他の治療剤、および薬学的に許容可能な担体と組み合わせて含む製薬上組成物である。

30

【0018】

本発明はまた、本発明の化合物類および製薬上組成物類を投与することによって、PTP-1Bの抑制に対応する障害、疾患、または症状の処置、制御、または防止を必要とする対象においてのそのようなものための方法に関する。

【0019】

本発明はまた、本発明の化合物および製薬上組成物を投与することによって、2型糖尿病、インスリン抵抗性、肥満、脂質障害、アテローム性動脈硬化、メタボリックシンドロームおよびガンの処置、制御、または防止のための方法に関する。

40

【0020】

本発明はまた、本発明の化合物を、肥満の状態を処置するのに有用であることが知られるーまたはそれよりも多く(ー以上)の薬剤の治療上有効な量と組み合わせて投与することによって肥満の処置、制御、または防止のための方法にも関係する。

【0021】

本発明はまた、本発明の化合物を、2型糖尿病の状態を処置するのに有用であることが知られるー以上の薬剤の治療上有効な量と組み合わせて投与することにより、2型糖尿病を処置、制御または防止するための方法にも関する。

【0022】

本発明はまた、本発明の化合物を、アテローム性動脈硬化の状態を処置するのに有用であることが知られるー以上の薬剤の治療上有効な量と組み合わせて投与することによって

50

、アテローム性動脈硬化を処置、制御、または防止するための方法にも関する。

【0023】

本発明はまた、本発明の化合物を、脂質障害の状態を処置するのに有用であることが知られる一以上の薬剤の治療上有効な量と組み合わせて投与することによって、脂質障害を処置、制御、または防止するための方法に関する。

【0024】

また、本発明は、本発明の化合物を、メタボリックシンドロームの状態を処置するのに有用であることが知られる一以上の薬剤の治療上有効な量と組み合わせて投与することによって、メタボリックシンドロームを処置する方法にも関する。

【0025】

本発明はまた、本発明の化合物を、ガンの状態を処置するのに有用であることが知られる一以上の薬剤の治療上有効な量と組み合わせて投与することによって、ガンを処置するための方法に関する。本発明の化合物により処置されうるガンの種類としては、制限されないが、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、多発性骨髄腫、白血病、メラノーマ（悪性黒色腫）、リンパ腫、胃癌、腎臓癌、膀胱癌、結腸癌および肝癌が含まれる。

10

【0026】

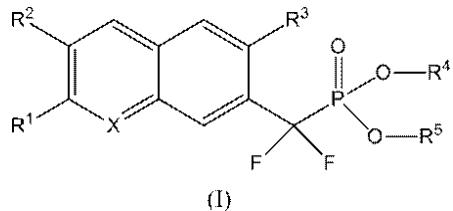
本発明の詳細な記載

【0027】

本発明は、PTP-1Bの芳香族ホスホン酸インヒビターの前駆体として芳香族ホスホナート化合物類に関する。本発明の化合物類は、次の構造式I：

20

【化2】



およびその製薬上許容可能な塩によって記載され、式中、

XはCHまたはNであり、

30

R¹は、

(a) C₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲン、-OH、-OC₁₋₃アルキルで選択自由に1-3のハロゲンで置換されるもの、-SO_xC₁₋₃アルキル、および-CNにより置換されるもの、

(b) -CHO、

(c) -(C=O)C₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(d) -CN、

(e) -(C=O)OC₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(f) -(C=O)NHR⁶、

(g) -CH=CH-アリール、

(h) -CH₂CH₂-アリール、

(i) アリール、

(j) ヘテロアリール、

(k) -C=C-アリール、および

(l) -CH₂-アリール

からなる群より選ばれ、

式中、-CH₂-基は選択自由に、1-2の置換基として、無関係に、ハロゲンおよびC₁₋₂アルキルで選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるものから選ばれるもので置換されるものであり、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールはすべての場合に選択自由に、

40

50

1-3の置換基として、無関係に

- (i) ハロゲン、
- (ii) $-(C=O)OC_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、
- (iii) $-COOH$ 、
- (iv) C_{1-3} アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、
- (v) $-OC_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、
- (vi) $-SO_xMe$ 、
- (vii) $-CN$ 、および
- (viii) $-SO_2NH_2$

から選ばれるものにより置換されるものであり、

10

R^2 は、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCF_3$ からなる群より選ばれ、

R^3 は、H、ハロゲン、および $-OH$ からなる群より選ばれ、

R^4 および R^5 は、各々無関係に、

(a) 水素、

(b) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換されるもの、および

20

(c) $-(CR^aR^b)_{1-2}$ であり、一ないし二の置換基として、無関係に

- (i) $-(C=O)OR^7$ 、
- (ii) $-(C=O)NHR^7$ 、
- (iii) $-(C=O)N(R^7)_2$ 、
- (iv) $-(C=O)NH_2$ 、
- (v) $-OR^7$ 、
- (vi) $-O(C=O)R^7$ 、
- (vii) $-O(C=O)OR^7$ 、
- (viii) $-O(C=O)NHR^7$ 、
- (ix) $-O(C=O)N(R^7)_2$ 、
- (x) $-O(C=O)NH_2$ 、
- (xi) $-SO_2NH_2$ 、
- (xii) $-SO_xCH_3$ 、
- (xiii) $-S(C=O)R^7$ および

30

(ix) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、 $-CN$ 、 $-SO_xCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $-OC_{1-3}$ ハロアルキルで置換されるもの

から選ばれるものにより置換されるもの

からなる群より選ばれ、

または R^4 および R^5 は、リン原子および二つの酸素原子と一緒にになり、付着形態の5-ないし7-員環であり、選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

40

- (i) ハロゲン
- (ii) $-(C=O)OC_{1-3}$ アルキル、
- (iii) $-(C=O)OH$ 、
- (iv) C_{1-3} アルキルであり、選択自由にヒドロキシまたは1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(v) $-OC_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

- (vi) $-OH$ 、および

(vii) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルにより置換され

50

るもの

から選ばれるものにより置換されるものであり、

ただし、(a) R^4 および R^5 は双方ともが水素でなく、および (b) R^4 または R^5 は選択自由に1-3のハロゲンで置換される C_{1-3} アルキルでありえず、

R^6 は、H、 C_{1-3} アルキルで選択自由に1-3のハロゲン、フェニル、または $-CH_2$ -フェニルにより置換されるものからなる群より選ばれ、そこではフェニルは選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

- (i) ハロゲン、
 - (ii) $-(C=O)OC_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、
 - (iii) $-COOH$ 、
 - (iv) C_{1-3} アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、および
 - (v) $-OC_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの
- から選ばれるものにより置換されるものであり、

R^7 は、 C_{1-6} アルキルであり、選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

- (i) ハロゲン、
- (ii) ヒドロキシ、
- (iii) $-OC_{1-3}$ アルキル、
- (iv) アリール、および
- (v) ヘテロアリール

から選ばれるものにより置換されるものからなる群より選ばれ、そしてそこでは、アリールおよびヘテロアリールは選択自由に1-3のハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-SO_xCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、および $-OC_{1-3}$ アルキルにより置換されるものであり、

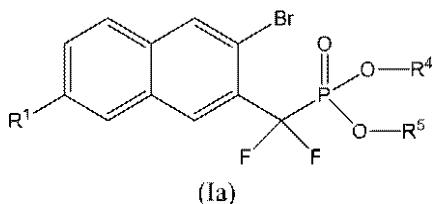
R^a および R^b は、各々無関係に水素または C_{1-4} アルキルで選択自由にヒドロキシまたは1-5のフッ素により置換されるものであり、および

各 x は無関係に0から2までの整数である。

【0 0 2 8】

今回の発明の一つの実施形態（具体化）は、次の構造式Ia：

【化3】



およびその製薬上許容可能な塩類によって要約され、式中、

R^1 は、

- (a) C_{1-3} アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンまたは $-CN$ により置換されるもの、
- (b) $-CHO$ 、
- (c) $-(C=O)C_{1-3}$ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、
- (d) $-CN$ 、
- (e) $-(C=O)NHR^6$ 、
- (f) $-CH=CH-$ アリール、
- (g) アリール、
- (h) ヘテロアリール、
- (i) $-C-C-$ アリール、および

10

20

30

40

50

(j) -CH₂- アリール

からなる群より選ばれ、

式中、-CH₂- 基は選択自由に、1-2の置換基として、無関係に、ハロゲンおよびC₁₋₂のアルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるものから選ばれるもので置換されるものであり、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールはすべての場合に選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、

(ii) -(C=O)OC₁₋₃ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの

、

(iii) -COOH、

(iv) C₁₋₃ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(v) -OC₁₋₃ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(vi) -SO_xMe、

(vii) -CN、および

(viii) -SO₂NH₂

から選ばれるものにより置換されるものであり、

10

R⁴ およびR⁵ は、各々無関係に、

(a) 水素、

(b) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、C₁₋₃ アルキル、またはC₁₋₃ ハロアルキルにより置換されるもの、および

20

(c) -(CR^aR^b)₁₋₂ であり、-ないし二の置換基として、無関係に

(i) -(C=O)OR⁷、

(ii) -(C=O)NHR⁷、

(iii) -(C=O)N(R⁷)₂、

(iv) -(C=O)NH₂、

(v) -OR⁷、

(vi) -O(C=O)R⁷、

(vii) -O(C=O)OR⁷、

30

(viii) -O(C=O)NHR⁷、

(ix) -O(C=O)N(R⁷)₂、

(x) -O(C=O)NH₂、

(xi) -SO₂NH₂、

(xii) -SO_xCH₃、

(viii) -S(C=O)R⁷、および

(xiii) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、-CN、-SO_xCH₃、-SO₂NH₂、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、-OC₁₋₃ アルキル、または-OC₁₋₃ ハロアルキルで置換されるもの

40

から選ばれるものにより置換されるもの

からなる群より選ばれ、

またはR⁴ およびR⁵ は、リン原子および二つの酸素原子と一緒にになり、付着形態の5-ないし7-員環であり、選択自由に、1-3の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、

(ii) -(C=O)OC₁₋₃ アルキル、

(iii) -(C=O)OH、

(iv) C₁₋₃ アルキルであり、選択自由にヒドロキシまたは1-3のハロゲンにより置換されるもの、

(v) -OC₁₋₃ アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、

50

(vi) -OH、および

(vii) アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールが選択自由に1-3のハロゲン、C₁₋₃アルキル、またはC₁₋₃ハロアルキルにより置換されるもの

から選ばれるものにより置換されるものであり、

ただし、(a) R⁴およびR⁵は双方ともが水素ではなく、および(b) R⁴またはR⁵は選択自由に1-3のハロゲンで置換されるC₁₋₃アルキルでありえず、

R⁶は、H、C₁₋₃アルキルで選択自由に1-3のハロゲン、フェニル、または-CH₂-フェニルにより置換されるものからなる群より選ばれ、そこではフェニルは選択自由に1-3の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、
 (ii) -(C=O)OC₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、
 (iii) -COOH、
 (iv) C₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、および
 (v) -OC₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの
 から選ばれるものにより置換されるものであり、

R⁷は、C₁₋₆アルキルであり、選択自由に1-3の置換基として、無関係に

(i) ハロゲン、
 (ii) -OC₁₋₃アルキル、
 (iii) アリール、および
 (iv) ヘテロアリール

から選ばれるものにより置換されるものからなる群より選ばれ、そしてそこではアリールおよびヘテロアリールは選択自由に1-3のハロゲン、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、-CN、-SO_xCH₃、-SO₂NH₂、-COOH、および-OC₁₋₃アルキルにより置換されるものであり、

R^aおよびR^bは、各々無関係に水素またはC₁₋₄アルキルで選択自由にヒドロキシまたは1-5のフッ素により置換されるものであり、および

各xは無関係に0から2までの整数である。

【0029】

構造式(I)の本発明の化合物類の第二の実施形態では、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CNで置換されるC₁₋₃アルキルであり、R²は水素であり、そしてR³はハロゲンである。この実施形態の一つのクラスにおいて、R¹は-CNまたは-CH₂CNである。このクラスのサブクラスにおいて、R¹は-CH₂CNであり、およびR³は臭素である。

【0030】

構造式(I)の本発明の化合物類の第三の実施形態において、XはNであり、R¹は-CNまたは-CNで置換されたC₁₋₃アルキルであり、R²は水素であり、そしてR³はハロゲンである。この実施形態の一つのクラスにおいて、R¹は-CNまたは-CH₂CNである。このクラスのサブクラスにおいて、R¹は-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。

【0031】

構造式(I)の本発明の化合物類の第四の実施形態において、R⁴およびR⁵は、それぞれ無関係に、アリールおよびヘテロアリールから選択され、そこではアリールおよびヘテロアリールは選択自由に1-3のハロゲン、C₁₋₃アルキル、またはC₁₋₃ハロアルキルで置換される。この実施形態の一つのクラスにおいて、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。本実施形態の第二のクラスにおいて、XはNであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。

【0032】

10

20

30

40

50

構造式(I)の本発明の化合物類の第五の実施形態では、R⁴は水素であり、およびR⁵はアリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールは選択自由に、1-3のハロゲン、C₁₋₃アルキル、またはC₁₋₃ハロアルキルで置換される。この実施形態の一つのクラスにおいて、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。この実施形態の第二のクラスにおいて、XはNであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。

【0033】

構造式(I)の本発明の化合物類の第六の実施形態では、R⁴およびR⁵は、各々無関係に、-(CR^aR^b)₁₋₂であり、一つの置換基として、無関係に、(i)-O(C=O)R⁷、(ii)-O(C=O)OR⁷、(iii)-O(C=O)NHR⁷、(iv)-O(C=O)N(R⁷)₂、(v)-O(C=O)NH₂、および(vi)-S(C=O)R⁷から選ばれるものにより置換され、そこではR⁷、R^aおよびR^bは上記のようなものである。この実施形態の一つのクラスにおいて、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。本実施形態の第二のクラスにおいて、XはNであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。本実施形態の第三のクラスにおいては、R⁴およびR⁵は、各々無関係に、-(CR^aR^b)であり、一つの置換基として、無関係に、(i)-O(C=O)R⁷、(ii)-O(C=O)OR⁷、(iii)-O(C=O)NHR⁷、(iv)-O(C=O)N(R⁷)₂、(v)-O(C=O)NH₂、および(vi)-S(C=O)R⁷から選ばれたものにより置換される。この第三のクラスのサブクラスにおいて、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。この第三のクラスの第二のサブクラスにおいては、XはNであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。

【0034】

構造式(I)の本発明の化合物類の第七の実施形態では、R⁴は水素であり、そしてR⁵は、-(CR^aR^b)₁₋₂であり、一つの置換基として、無関係に(i)-O(C=O)R⁷、(ii)-O(C=O)OR⁷、(iii)-O(C=O)NHR⁷、(iv)-O(C=O)N(R⁷)₂、(v)-O(C=O)NH₂、および(vi)-S(C=O)R⁷から選ばれるものにより置換され、そこではR⁷、R^aおよびR^bは上記のようなものである。この実施形態の一つのクラスにおいて、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。この実施形態の第二のクラスにおいて、XはNであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。この実施形態の第三のクラスにおいては、R⁵は、-(CR^aR^b)であり、一つの置換基として、無関係に、(i)-O(C=O)R⁷、(ii)-O(C=O)OR⁷、(iii)-O(C=O)NHR⁷、(iv)-O(C=O)N(R⁷)₂、(v)-O(C=O)NH₂、および(vi)-S(C=O)R⁷から選ばれるものにより置換される。この第三のクラスのサブクラスにおいては、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。この第三のクラスの第二のサブクラスにおいては、XはNであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。

【0035】

構造式(I)の本発明の化合物類の第八の実施形態では、R⁴およびR⁵は、リン原子および二つの酸素原子と一緒にになり、付着形態の6員環であり、選択自由に、1-3の置換基として、無関係に、(i)ハロゲン、(ii)-(C=O)OC₁₋₃アルキル、(iii)-(C=O)OH、(iv)C₁₋₃アルキルであり、選択自由にヒドロキシまたは1-3のハロゲンにより置換されるもの、(v)OC₁₋₃アルキルであり、選択自由に1-3のハロゲンにより置換されるもの、(vi)-OH、および(vii)アリールまたはヘテロアリールであり、そこではアリールおよびヘテロアリールは選択自由に1-3のハロゲン、C₁₋₃アルキル、またはC₁₋₃ハロアルキルにより置換されるものから選ばれるものにより置換される。この実施形態の一つのクラスにおいて、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。この実施形態の第二のクラスにおいて、XはNであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。この実施形態の第三のクラスにおいては、6員環は、アリールまたはヘテロアリールにより置換され、そこではアリールおよびヘテロアリールは選択自由に1-3のハロゲン、C₁₋₃アルキル、またはC₁₋₃ハロアルキルにより置換される。この第三のクラスのサブクラスにおいて、XはCHであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そしてR³は臭素である。この第三のクラスの第二のサブクラスにおいては、XはNであり、R¹は-CNまたは-CH₂CNであり、そ

10

20

30

40

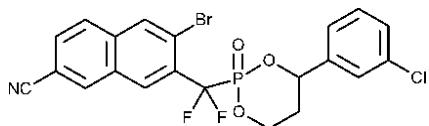
50

してR³は臭素である。

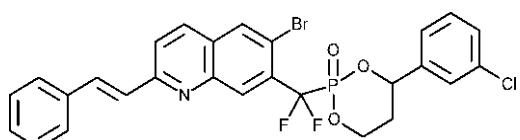
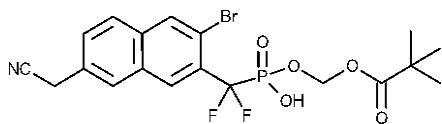
【0036】

実例となるが、制限的でない、PTP-1Bのホスホン酸インヒビターの前駆体として有用な、本発明の化合物類の例は、以下のもの

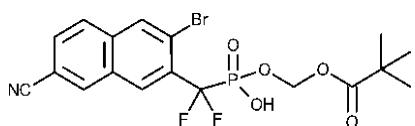
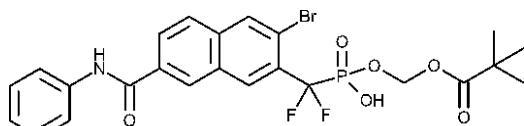
【化4】



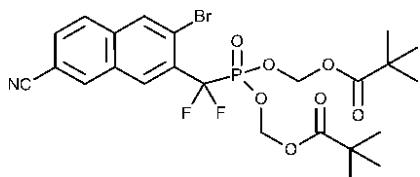
10



20



および



30

ならびにそれらの製薬上許容可能な塩類である。

【0037】

ここで使用されるように、以下の定義が適用される。

【0038】

「アルキル」、ならびに、たとえば、アルコキシおよびアルカノイルなどのような、接頭辞の「alk(アルク)」を有する他の基は、炭素鎖を特に定義しない限り、線状(リニア)または分枝状、およびそれらの組合せでありうる炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec(セカンダリー)-およびtert(ターシャリー)-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、および他の同様なものなどが含まれる。炭素原子の特定の数が許される場合、たとえば、C₃-₁₀から、用語アルキルにはまた、シクロアルキル基、およびシクロアルキル構造と組み合わせられる線状または分枝状アルキル鎖の組合せが含まれる。炭素原子の数が特定されないとき、C₁-₆が意図される。

40

【0039】

「シクロアルキル」はアルキルのサブセットであり、そして特定される数の炭素原子を有する飽和炭素環式環を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、および同様の他のものなどが含まれる。特に明記しない限り、シクロアルキル基は大抵单環式である。他に定義されない限り、シクロアルキル基は飽和される。

50

【0040】

用語「アルコキシ」は、特定される炭素原子数のまっすぐ(ストレート)または分枝状の鎖のアルコキシド(たとえば、C₁₋₆アルコキシ)、またはこの範囲内の任意の数[すなわち、メトキシ(MeO⁻)、エトキシ、イソプロポキシ、など]に言及する。

【0041】

用語「アルキルチオ」は、指定される炭素原子数のまっすぐまたは分枝状のアルキルスルフィド(例は、C₁₋₆アルキルチオ)、またはこの範囲内の任意の数[すなわち、メチルチオ(MeS⁻)、エチルチオ、イソプロピルチオ、など]に言及する。

【0042】

用語「アルキルアミノ」は、指定される炭素原子数のまっすぐまたは分枝状のアルキルアミン(例は、C₁₋₆アルキルアミノ)、またはこの範囲内の任意の数[すなわち、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、t-ブチルアミノ、など]に言及する。

【0043】

用語「アルキルスルホニル」は、指定される炭素原子数のまっすぐまたは分枝状のアルキルスルホン(たとえば、C₁₋₆アルキルスルホニル)、またはこの範囲内の任意の数[すなわち、メチルスルホニル(MeSO₂⁻)、エチルスルホニル、イソプロピル、など]に言及する。

【0044】

用語「アルキルスルフィニル」は、指定される炭素原子数の線状または分枝状のアルキルスルホキシド(例は、C₁₋₆アルキルスルフィニル)、またはこの範囲内の任意の数[すなわち、メチルスルフィニル(MeSO⁻)、エチルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、など]に言及する。

【0045】

用語「アルキルオキシカルボニル」は、指定される炭素原子数の本発明のカルボン酸誘導体のまっすぐまたは分枝状の鎖のエステル(例は、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル)、またはこの範囲内の任意の数[すなわち、メチルオキシカルボニル(MeOCO⁻)、エチルオキシカルボニル、またはブチルオキシカルボニル]に言及する。

【0046】

「アリール」は、炭素環原子を含む単環式または多環式芳香族環システムを意味する。好ましいアリールは、単環式または二環式の6-10員の芳香族環系である。フェニルおよびナフチルが好ましいアリールである。最も好ましいアリールはフェニルである。

【0047】

「ヘテロシクリル」は、O、SおよびNから選ばれ、さらに硫黄の酸化型、すなわちSOおよびSO₂を含む少なくとも一つのヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の非芳香環または環系に言及する。複素環の例としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジヒドロフラン、1,4-ジオキサン、モルホリン、1,4-ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1,3-ジオキソラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアン、オキサチアン、チオモルホリン、2-オキソピペリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソアゼチジン-1-イル、1,2,4-オキサジアジン-5(6H)-オン-3-イル、および同様の他のものが含まれる。

【0048】

「ヘテロアリール」は、O、SおよびNから選ばれる少なくとも一つの環ヘテロ原子を含む芳香族または部分芳香族複素環を意味する。したがって、ヘテロアリールは、たとえば、アリール、芳香族ではないシクロアルキルおよび複素環などのような、環の他の種類に融合するヘテロアリールを含む。ヘテロアリール基の例には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル(特に、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルおよび1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリ

10

20

30

40

50

ル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、ベンゾジオキソリル、キノキサリニル、ブリニル、フラザニル、イソベンジルフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ジベンゾフラニル、および同様の他のものが含まれる。ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基について、3-15からの原子を含む環および環系が含まれ、1-3の環が形成される。

【0049】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素に言及する。塩素およびフッ素が概して好ましい。ハロゲンがアルキルまたはアルコキシ基上で置換されるとき、フッ素が最も好ましい（例は、 CF_3O および CF_3CH_2O ）。

10

【0050】

構造式Iの化合物は、一以上の不斉中心を含んでよく、そしてそれゆえ、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして存在することができる。本発明は、構造式Iの化合物のすべてのそのような異性体の形態を包含するように意図される。

【0051】

構造式Iの化合物は、たとえば、適切な溶媒、たとえば、メタノールまたは酢酸エチルまたはそれらの混合物からの分別結晶によって、または、光学活性固定相を用いるキラルクロマトグラフィーを介して、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。絶対立体化学は、結晶生成物または必要があれば既知の絶対配置の不斉中心を含む試薬を用いて誘導体化される結晶性中間体のX線結晶学によって決定することができる。

20

【0052】

あるいはまた、一般構造式Iの化合物の任意の立体異性体は、光学的に純粋な出発物質または既知の絶対配置の試薬を用いる立体特異的合成によって得ることができる。

【0053】

必要に応じて、個々の鏡像異性体が分離（単離）されるように、化合物のラセミ混合物を分けることができる。分離は、ジアステレオマー混合物を形成するために鏡像異性的に純粋な化合物へのラセミ混合物の化合物のカップリングのような、当技術分野でよく知られた方法によって行うことができ、次いでたとえば、分別結晶またはクロマトグラフィーなどのような標準的な方法によって、個々のジアステレオマーの分離が続く。カップリング反応は、エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を用いる塩の形成であることが多い。次いで、ジアステレオマー（diasteromeric）誘導体は、付加したキラル残基の開裂により純粋なエナンチオマーに変換しうる。化合物のラセミ混合物はまた、キラル固定相を用いるクロマトグラフィー法によって直接分離することができ、それらの方法は、当技術分野においてよく知られる。

30

【0054】

ここに記載の化合物のいくつかは、オレフィン二重結合を含み、そして特に他の規定がない限り、双方のEおよびZ幾何異性体が含まれることが意図される。

40

【0055】

ここに記載の化合物のいくつかは互変異性体として存在してもよく、それは一以上の二重結合シフトを伴う水素の異なる付着点を有する。たとえば、ケトンおよびそのエノール型はケト-エノール互変異性体である。個々の互変異性体ならびにそれらの混合物は、本発明の化合物類に包含される。

【0056】

一般式Iの化合物では、原子はそれらの自然の同位体存在比を示すことができ、または原子の一以上は同じ原子番号であるが、自然界に主に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特定の同位体において人工的に高めることができる。本発明は、一般式Iの化合物のすべての適切な同位体変形を含むことが意図される。たとえば、水素（H）の異なる同位体の形態には、軽水素（ 1H ）および重水素（ 2H ）が含ま

50

れる。軽水素は自然界に見られる主要な水素同位体である。重水素についての豊富化は、一定の治療上の利益をもたらすことができ、たとえば、インビボ（生体内）半減期の増加または必要用量の減少などのようなものであり、または生物学的試料の特徴付けのための標準として有用な化合物を提供することができる。一般式I内の同位体濃縮された化合物は、当技術分野で熟練した者（当業者）によく知られる慣習的技術により、またはここでのスキームおよび実施例に記載のものと類似した方法によって適切に同位体濃縮された試薬および/または中間体を使用して、過度の実験を行うことなく用意することができる。

【0057】

ここで使用されるように、構造式Iの化合物への言及がまた、製薬上許容可能な塩を含み、およびまた、薬学的に許容可能でない塩も含むことを意図され、それはそれらが遊離化合物またはそれらの製薬上許容可能な塩の前駆体として使用されるとき、または他の合成操作においてあることが理解されるであろう。

【0058】

本発明の化合物類は薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。用語「製薬上許容可能な塩」は、無機または有機塩基および無機または有機酸を含め、製薬上許容可能な非毒性の塩基または酸から調製される塩に言及する。用語「製薬上許容可能な塩」の内に包含される塩基性化合物の塩は、遊離塩基を適切な有機酸または無機酸と反応させることによって調製される本発明の化合物類の非毒性の塩に言及する。本発明の塩基性化合物類の代表的な塩類としては、制限されないが、以下の、アセタート（酢酸塩）、ベンゼンスルホナート（ベンゼンスルホン酸塩）、ベンゾアート（安息香酸塩）、ピカルボナート（重炭酸塩）、ビスルファート（重硫酸塩）、ビタートラート（重酒石酸塩）、ボラート（ホウ酸塩）、プロミド（臭化物）、カンシラート（カンシル酸塩）、カルボナート（炭酸塩）、クロリド（塩化物）、クラブラナート（クラブラン酸塩）、シトラート（クエン酸塩）、エデタート（エデト酸塩）、エジシラート（エジシル酸塩）、エストラート（エストル酸塩）、エシラート（エシル酸塩）、フマラート（フマル酸塩）、グルセプタート（グルセプト酸塩）、グルコナート（グルコン酸塩）、グルタマート（グルタミン酸塩）、ヘキシリレゾルシナート（hexylresorcinate）、ヒドロプロミド（臭化水素酸塩）、ヒドロクロリド（塩酸塩）、ヒドロキシナフトアート（ヒドロキシナフト酸塩）、ヨージド（ヨウ化物）、イソチオナート（イソチオン酸塩）、ラクタート（乳酸塩）、ラクトビオナート（ラクトビオン酸塩）、ラウラート（ラウリン酸塩）、マラート（リンゴ酸塩）、マレアート（マレイン酸塩）、マンデラート（マンデル酸塩）、メシラート（メシル酸塩）、メチルプロミド（臭化メチル）、メチルニトラート（硝酸メチル）、メチルスルファート（硫酸メチル）、ムケート（ムチン酸塩）、ナプシラート（ナプシル酸塩）、ニトラート（硝酸塩）、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレアート（オレイン酸塩）、オキサラート（シュウ酸塩）、パモアート（パモ酸塩）〔エンボナート（エンボン酸塩）〕、パルミタート（パルミチン酸塩）、パントテナート（パントテン酸塩）、ホスファート（リン酸塩）/ジホスファート（ニリン酸塩）、ポリガラクツロナート（ポリガラクツロン酸塩）、サルサラート（サリチル酸塩）、ステアラート（ステアリン酸塩）、スルファート（硫酸塩）、サブアセタート（塩基性酢酸塩）、スクシナート（コハク酸塩）、タンナート（タンニン酸塩）、タートラート（酒石酸塩）、テオクラート（テオクル酸塩）、トシラート（トシル酸塩）、トリエチオジドおよびバレラート（吉草酸塩）が含まれる。さらに、本発明の化合物類が酸性の一部分を所有する場合、適切な製薬上許容可能なその塩類には、制限されないが、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン(II)、二価のマンガン(mangamous)、カリウム、ナトリウム、亜鉛、および他の同様なものを含め、無機塩基から誘導される塩が含まれる。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウムの塩である。薬学的に許容可能な有機の非毒性塩基から誘導される塩には、一級、二級、および三級アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれ、たとえば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエ

10

20

30

40

50

チレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、および他の同様のものなどのようなものである。

【0059】

また、本発明の化合物中に存在するカルボン酸(-COOH)またはアルコール基については、カルボン酸誘導体の薬学的に許容可能なエステル、たとえば、メチル、エチルまたはピバロイルオキシメチルのようなもの、またはアルコール類のアシリル誘導体、たとえば、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、およびアミノアシリルのようなものを採用することができる。持続放出またはプロドラッグ調剤物(製剤)として使用するための溶解性または加水分解特性を修飾するためには、当技術分野で既知のそれらのエステルおよびアシリル基が含まれる。

10

【0060】

溶媒和物、特に水和物で、構造式Iの化合物のものはなお、本発明に含まれる。

【0061】

有用性

【0062】

式(I)の本発明の化合物は、哺乳動物の胃腸管で吸収され、そしてその後、代謝プロセスによって遊離ホスホン酸誘導体に変換され、それはPTP-1B酵素の強力なインヒビターであることが知られる。活性インヒビターへの変換は、本発明の化合物の経口投与後の哺乳動物から連続的に収集した血液サンプル(試料)のHPLC分析によってモニターすることができる。若干のケースにおいて、投与される化合物は代謝的に、一以上の中間体化合物に変換することができ、それはさらにPTP-1Bの活性インヒビターに代謝されることがある。これらのケースでは、血液サンプルのHPLC分析は、そのような中間体ならびにPTP-1Bの活性インヒビターの存在を示しうる。

20

【0063】

本発明の化合物の管理は、活性な遊離ホスホン酸PTP-1Bインヒビターの有効濃度を哺乳動物に提供する便利で効果的な手段を提供することができ、それはPTP-1B酵素の抑制から利益を得ることができる。活性な遊離ホスホン酸PTP-1Bインヒビターは、別々に調製し、そしてこの酵素を効果的に抑制するためにインビトロアッセイにおいて示すことができる。これらの活性なインヒビターは概して、アッセイのセクションにおいて説明する酵素アッセイにおいて1μM未満のIC₅₀値を有する。

30

【0064】

PTP-1Bのインヒビターは、インスリン感受性を改善し、そして糖尿病の防止または処置において、インスリン抵抗性があるときに、耐糖能およびインスリン感受性の改善において、および肥満の処置または防止において、そのような処置を必要とし、またはそのような処置から利益を得ることができる、ヒトを含むすべての哺乳類にて有用でありうる。化合物類は、2型糖尿病(インスリン非依存性糖尿病、またはNIDDM)の処置においてより一層あまねく有用である。化合物類はまた、トリグリセリドおよび脂質において有益な減少を引き起こすことができる。

40

【0065】

したがって、本発明の一態様は、高血糖(症)、糖尿病またはインスリン抵抗性の処置を必要とする哺乳動物受動体(患者)においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物、またはその薬学的塩もしくは溶媒和物の有効量を前記受動体に投与することを含む方法に関連する。

【0066】

本発明の第二の態様は、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)の処置を必要とする哺乳動物対象体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物の抗糖尿

50

病上有効な量を受動体に投与することを含む、方法に関する。

【0067】

本発明の第3の態様は、肥満の処置を必要とする哺乳動物受動体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物を、肥満を処置するのに有効な量で前記受動体に投与することを含む、方法に関する。

【0068】

本発明の第四の態様は、メタボリックシンドロームおよびその後遺症の処置を必要とする哺乳動物受動体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物を、代謝症候群およびその後遺症を処置するのに有効な量で前記受動体に投与することを含む、方法に関する。メタボリックシンドロームの後遺症には、高血圧、高血糖値、高トリグリセリド、および低レベルのHDLコレステロールが含まれる。

10

【0069】

本発明の第五の態様は、脂質代謝異常、ハイパーリピデミア（高脂血症）、高トリグリセリド血（症）、高コレステロール血（症）、低HDLおよび高LDLからなる（consisting of）群より選ばれる脂質障害の処置を必要とする哺乳動物受動体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物を、前記脂質障害を処置するのに有効な量で前記受動体に投与することを含む、方法に関する。

【0070】

本発明の第六の態様は、アテローム性動脈硬化（症）の処置を必要とする哺乳動物受動体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物を、アテローム性動脈硬化を処置するのに有効な量で前記受動体に投与することを含む、方法に関する。

20

【0071】

本発明の第七の態様は、膵炎、脂肪細胞腫瘍、脂肪細胞癌腫で、たとえば、脂肪肉腫、炎症性腸疾患、たいていの炎症などのようなもの、および他の障害で、インスリン抵抗性が構成要素であるものを含む、2型糖尿病を伴う他の症状を処置する方法に関する。制御下で、高血糖を維持することによって、化合物はまた、血管再狭窄および糖尿病性網膜症の遅延または予防に有効でありうる。

【0072】

本発明の第八の態様は、ガンの処置を必要とする哺乳動物受動体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物を、ガンを処置するのに有効な量で前記受動体に投与することを含む、方法に関する。PTP-1Bの過剰発現および上昇したレベルは、慢性骨髄性白血病（CML）、胸部ガン（乳癌）、卵巣ガン、および前立腺ガンを含むいくつかの癌細胞系において観察されており、これらおよび他のガン細胞においてキナーゼ活性の制御におけるPTP-1Bのための調節的役割が示唆される。こうして、PTP-1B活性の抑制は、これらの、および他のガンを処置または防止するための重要な標的を構成しうる。したがって、化合物は、たとえば、前立腺癌、胸部癌、卵巣癌、多発（性）骨髄腫、白血病、黒色腫、リンパ腫、腎臓癌、胃癌および膀胱癌などのガンを処置または防止するために使用されうる。

30

【0073】

本発明のさらなる態様は、（1）高血糖、（2）低グルコース耐性、（3）インスリン抵抗性、（4）肥満、（5）脂質障害、（6）脂質代謝異常、（7）高脂血、（8）高トリグリセリド血、（9）高コレステロール血、（10）低HDLレベル、（11）高LDLレベル、（12）アテローム性動脈硬化およびその後遺症、（13）血管再狭窄、（14）膵炎、（15）腹部肥満、（16）神経変性疾患、（17）網膜症、（18）腎障害、（19）神経障害、（20）非アルコール性脂肪肝疾患または肝脂肪（症）、（21）非アルコール性脂肪性肝炎、（22）多囊胞性卵巣疾患（多囊卵巣症候群）、（23）睡眠呼吸障害、（24）メタボリックシンドローム、（25）肝線維症、（26）肝臓の硬変、および（27）インスリン抵抗性が構成要素である他の症状および障害からなる群より選ばれる状態の処置を必要とする哺乳動物受動体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物を、前記状態を処置するのに有効な量で受動体に投与することを含む、方法に関する。

40

50

【0074】

また、本発明のさらなる態様は、(1)高血糖、(2)低グルコース耐性、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質障害、(6)脂質代謝異常、(7)高脂血、(8)高トリグリセリド血、(9)高コレステロール血、(10)低HDLレベル、(11)高LDLレベル、(12)アテローム性動脈硬化およびその後遺症、(13)血管再狭窄、(14)膵炎、(15)腹部肥満、(16)神経変性疾患、(17)網膜症、(18)腎症、(19)神経障害、(20)非アルコール性脂肪肝疾患または脂肪肝、(21)非アルコール性脂肪性肝炎、(22)多囊胞性卵巣症候群、(23)睡眠呼吸障害、(24)メタボリックシンドローム、(25)肝線維症、(26)肝臓の硬変、および(27)インスリン抵抗性が構成要素である他の状態および障害からなる群より選ばれる状態の発症の遅延の処置を必要とする哺乳動物受動体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物を、前記状態の発症を遅延させるのに有効である量で受動体に投与することを含む、方法に関する。 10

【0075】

まだそのうえ、本発明のさらなる態様は、(1)高血糖、(2)低グルコース耐性、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質障害、(6)脂質代謝異常、(7)高脂血、(8)高トリグリセリド血、(9)高コレステロール血、(10)低HDLレベル、(11)高LDLレベル、(12)アテローム性動脈硬化およびその後遺症、(13)血管再狭窄、(14)膵炎、(15)腹部肥満、(16)神経変性疾患、(17)網膜症、(18)腎症、(19)神経障害、(20)非アルコール性脂肪肝疾患または脂肪肝、(21)非アルコール性脂肪性肝炎、(22)多囊胞性卵巣症候群、(23)睡眠呼吸障害、(24)メタボリックシンドローム、(25)肝線維症、(26)肝臓の硬変、および(27)インスリン抵抗性が構成要素である他の症状および障害からなる群より選ばれる状態を発症する危険性の低減を必要とする哺乳動物受動体においてそのような処置をするにあたり、構造式Iに従う化合物を、前記状態の発生するリスクを軽減するのに有効な量で受動体に投与することを含む、方法に関する。 20

【0076】

ヒトなどのような靈長類に加えて、様々な他の哺乳動物を本発明の方法に従って処置することができる。たとえば、哺乳動物は、制限されないが、カウ(ウシ)、シープ(ヒツジ)、ゴート(ヤギ)、ホース(ウマ)、ドック(イヌ)、キャット(ネコ)、モルモット、ラットまたは他のボバイン(ウシ属)、オバイン(ヒツジのようなもの)、イクワイン(ウマ科)、ケイニン(イヌ科)、フェライン(ネコ科)、マウスなどのようなげっ歯動物、それらの種類を含め、処置することができる。しかしながら、本方法はまた、鳥類(例は、ニワトリ)などのような他の種において実行することができる。 30

【0077】

本発明はさらに、本発明の化合物を、薬学的に許容可能なキャリヤ(担体)または希釈剤と共に組み合わせることを含む、人間および動物におけるPTP-1B酵素活性を抑制するために薬の製造用の方法に指向する。より一層詳細には、本発明は、癌、高血糖、2型糖尿病、インスリン抵抗性、肥満、哺乳動物における脂質障害からなる群より選ばれる状態を処置する際に使用するために薬の製造において構造式Iの化合物の使用に指向し、そこで、脂質障害は、脂質代謝異常、高脂血、高トリグリセリド血、高コレステロール血、低HDLおよび高LDLからなる群より選ばれる。 40

【0078】

本発明の方法で処置される対象は、一般的に、哺乳動物、なるべくなら、人間、男性または女性であり、それらのものにおいてPTP-1B酵素活性の抑制が望まれる。用語「治療上有効な量」は、研究者、獣医(師)、医師または他の臨床医(臨床研究者)によって求められる組織、システム、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する対象化合物の量を意味する。

【0079】

ここで用いるように、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、ならびに特定成分の特定量での組合せから直接または間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図される。製薬上組成物に関してそのような用語は、活性成分(単数、複数を含む

10

20

30

40

50

) および担体を構成する不活性成分(单数、複数を含む)を含む生成物、ならびに直接的または間接的に、二以上の成分の任意の組合せ、複合体形成または凝集から、または一以上の成分の解離から、または一以上の成分の反応または相互作用の他のタイプから生じる任意の生成物を包含することを意図する。したがって、本発明の製薬上組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容可能な担体を混ぜることによって作成される任意の組成物を包含する。「製薬上許容可能」は、担体、希釈剤または賦形剤が、調剤物の他の成分と適合性で、およびそのレシピエント(受け取り手)に有害であってはならないことを意味する。

【0080】

用語、化合物「の投与」および/またはそれを「投与すること」は、処置を必要とする個体に本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを提供することを意味する理解されるべきである。 10

【0081】

本発明に従う化合物の、PTP-1B酵素活性のインヒビターとしての有用性は、次のミクロソームおよび全細胞ベースのアッセイによって実証することができる。

【0082】

生物学的活性を測定するためのアッセイ

【0083】

この出願の化合物の活性は、PTP-1B抑制活性のための次のアッセイを用いて評価することができる。請求する化合物が活性ホスホン酸インヒビターの前駆体であるとき、この出願の化合物は典型的に個のアッセイにおいて不活性である。対象的に、対応するホスホン酸誘導体は、このアッセイにおいて10 μMよりも低い、および可能なら、1 μMよりも低い活性を有する。 20

【0084】

酵素アッセイPTP-1B：

【0085】

【表1】

アッセイ緩衝剤： 50mMのBis-Tris(ビス・トリス)(pH=6.3)

30

2mM EDTA

5mM N,N'-ジメチル-N,N'-ビス(メルカプトアセチル)ヒドラジン(DMH)

基質： 10mM フルオレセインジホスファート(FDP)-20°Cで貯蔵(また10mMのDiFMUPを使用可能)

酵素希釈緩衝剤： 50mM ビス・トリス(pH=6.3)

40

2mM EDTA

5mM DMH

20%(v/v)グリセロール

0.01% Triton(トライトン) X-100

【0086】

アッセイは96ウェルプレートにおいて室温で行った。170 μlでの反応混合物は、50mMのBis-Tris緩衝剤(pH=6.3)、2mMのEDTA、5mMのN,N'-ジメチル-N,N'-ビス(メルカプトアセチル)ヒドラジン(DMH)および10 μMフルオレセインジホスファート(diphosphare)(FDP)または6,8-ジフルオロ-4-メチルウンベリフェリルホスファート(DiFMUP)を含有した。DMSOに溶解した試験化合物(阻害剤)の10の濃度(段階希釈)の10 μLまたはコントロールのためにDMSO単独を各ウェルに加え、そしてプレートを2分間混合した。反応は、希釈されたPTP-1Bの20 μLを添加することによって開始させた(FDPのために50nMで、DiFMUP 50

のために0.5 nMで、50mMのビス/トリス緩衝液 (pH=6.3)、2mMのEDTA、5mMのDMH、20%グリセロールおよび0.01%トライトンX-100において]。ホスファターゼ活性は、蛍光生成物フルオレセインモノホスファート (FMP) または6,8-ジフルオロ-7-ヒドロキシル-4-クマリン (DiFMU) の出現を、Spectromax Gemini (スペクトロマックス・ジェミニ) 蛍光ブレートリーダー [Molecular probes (モレキュラープローブ)] により、FDPのために440 nmでの励起および530nmの発光 (カットオフフィルター525nmの) およびDiFMUPのために360nmでの励起および450nmでの発光 (435 nmのカットオフフィルター) と共に用いて、15-30分間連続してモニターすることにより追跡した。すべてのアッセイは少なくとも二重で行った。FMPまたはDiFMU形成の初期速度はインヒビターの濃度に対してプロットし、そしてデータを4-パラメータ等式に適合し、および適合の変曲点はIC₅₀である。

10

【0087】

化合物の経口バイオアベイラビリティ (生物学的利用能) およびそれらのインビボでの活性PTP-1Bインヒビターへの変換を測定するためのアッセイ

【0088】

1) ラットにおける薬物動態 :

【0089】

ラットにおけるP-OS (PO) 薬物動態

【0090】

動物を、the Guidelines of the Canadian Council on Animal Care (アニマルケアに関するカナダ国評議会のガイドライン) に従って、収容、給餌およびケアする。

20

【0091】

雄性のSprague Dawley rats (スプラーグドーリーラット) (325-375グラム) は、各研究の前に一晩絶食させる。ラットは、一つずつフレステイナー (保定器) に配置し、そしてボックスをしっかりと固定する。ベースライン血液サンプルは、尾部 (テール) の先端の小さい (1mm以下) 一片からニッキングすることによって得られる。尾部は、その後血液を絞り出すために頂部から底部にまでしっかりとあるが穏やかな運動で撫でる。約1mLの血液をヘパリン化バキューテーナーチューブ (ヴァキューテーナー) に回収する。

【0092】

化合物は、必要に応じて、10ミリリットル/キログラムの標準投薬容量において調製し、そして胃の中に16ゲージの、3" の強制飼養 (gavaging) ニードルを通過させることによって、経口投与される。

30

【0093】

尾部を再びニックする必要がないことを除いて、その後の採血を、ベースライン採血と同じように採取する。尾部は一片のガーゼで浄化し、そして適切に標識されたチューブ内に上記のように搾りだし/ストロークする。

【0094】

サンプリング後直ちに、血液を遠心分離し、分離し、明確にマークされたバイアルに入れ、そして分析まで冷凍庫内で貯蔵した。

【0095】

PO投薬後のラットの血中レベルの測定のために典型的な時点は、0、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、および24時間である。

40

【0096】

4時間の時点の採血後、食物をラットに不断 (ad libitum) に提供される。水は、研究中に常時供給される。

【0097】

次のビヒクル (媒介物) をPOラット血液レベル測定において用いることができる。

【表2】

PEG200/300/400 :	2mL/kg に制限される
Methocel (メトセル) 0.5%-1.0% :	10mL/kg
Tween 80 :	10mL/kg

【0098】

PO血液レベルのための化合物は、懸濁物形態に、または溶液状態にあることができる。より一層良好な溶解または均一な懸濁物のため、溶液はおよそ5分間ソニケーター（超音波処理機）に配置することができる。

10

【0099】

分析のために、アリコートを等量のアセトニトリルで希釈し、そしてタンパク質沈殿物を除去するために遠心分離される。上清はUV検出を用いたC-18HPLCカラム上に直接注入される。定量は、薬物の既知量でスパイクしたクリーンな血液サンプルに関連して行う。バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）(F)は、曲線下面積(AUC)静脈注射対PO:(数1)

20

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{DOSE_{iv}}{DOSE_{po}} \times 100\%$$

を比較することによって評価される。

クリアランス率は次の関係から算出される。

(数2)

$$CL = \frac{DOSE_{iv}(\text{mg/kg})}{AUC_{iv}}$$

CLの単位はmL/h・kg(ミリリットル毎時キログラム)である。

30

【0100】

ラットでの静脈注射(i.v.)薬物動態学

【0101】

動物を、アニマルケアに関するカナダ国評議会のガイドラインに従って、収容、給餌およびケアする。

【0102】

雄性のSprague Dawley(325-375g)ラットを、吊り床、ケージトップ、水ボトルおよび食物と共にプラスチック製の靴箱ケージに入れる。

40

【0103】

化合物は、必要に応じて1mL/kgの標準投薬容量で調製する。

【0104】

ラットはゼロ血液サンプル用に採血し、およびCO₂の鎮静下に投薬する。ラットを一匹ずつ、プライムされたCO₂チャンバーに入れ、そしてそれらはそれらの立ち直り反射が失われてすぐに取り出す。次いでラットは、拘束ボード上に配置し、CO₂デリバリーを伴うノーズコーンは、マズル上に配置され、そしてラットはボードに伸縮性の素材で拘束する。鉗子およびはさみを用いて、頸静脈を露出させ、そしてゼロサンプルを採取し、次いで頸静脈中に注入される化合物の測定された用量が続く。光デジタル圧力は、注射部位に適用され、そしてノーズコーンを除去する。時間を記録する。これはゼロ時点を構成する。

【0105】

5分間の採血は、尾部の先端からの一片(1-2mm)をニッキングすることによって採取する。尾部は、その後、尾部から血液を絞り出すために尾部の頂部から底部までしっかりと

50

はあるが穏やかな運動で撫でる。およそ1mLの血液をヘパリン処理した収集バイアル中に回収する。その後の採血は尾部を再びニックする必要がないことを除いて、同じ方法で採取する。尾部は、ガーゼで洗浄し、適切に標識されたチューブ中に、上述したようにして、採血する。

【0106】

I.V.投薬後のラット血中レベルの測定のための典型的な時間点は次のいずれかである。すなわち、

0、5分、15分、30分、1時間、2時間、および6時間

または0、5分、30分、1時間、2時間、4時間、および6時間。

【0107】

10

ビヒクル：

【0108】

以下のビヒクルは、IVラット血中レベルの測定に用いることができる。すなわち、

【表3】

デキストロース（ブドウ糖）： 1mL/kg

2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデ 1mL/kg

キストリン

DMSO（ジメチルスルホキシド）： 動物当たり 0.1mL の投与容量に制限

20

PEG200： 40%滅菌水と混合される 60%以下・1mL/kg

ブドウ糖と共に、溶液が濁っている場合には重炭酸ナトリウムまたは炭酸ナトリウムのいずれかを添加することができる。

【0109】

生物学的利用能の決定：

【0110】

分析のために、アリコートを等量のアセトニトリルで希釈し、そしてタンパク質沈殿物を除去するために遠心分離する。上清を、UVまたはMS検出を備えたC-18 HPLCカラムに直接注入する。定量は、薬物の既知量でスパイクしたクリーンな血液サンプルに対して行う。バイオアベイラビリティ（F）は、曲線下面積（AUC）静脈注射対POを比較することによって評価される。

（数3）

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{DOSE_{iv}}{DOSE_{po}} \times 100\%$$

クリアランス率は次の関係から算出される。

（数4）

30

$$CL = \frac{DOSE_{iv}(\text{mg/kg})}{AUC_{iv}}$$

40

CLの単位はmL/h・kg（ミリリットル毎時キログラム）である。

【0111】

2) マウスでの薬物動態

【0112】

動物を、アニマルケアに関するカナダ国評議会のガイドラインに従って、収容、給餌およびケアする。薬物動態を、Bateman（ベイトマン）ら、J Chromatogr B Biomed Sci Appl.（ジャーナル・オブ・クロマトグラフィー。B、バイオメディカル・サイエンシーズ・

50

アンド・アプリケーションズ) 2001、754:245-51に記載されるように決定した。

【0113】

マウスでの経口(PO)薬物動態

【0114】

C57BL/6Jマウスを一晩絶食させる。ベースライン採血(0時間)は、尾部の先端から小片をニッキングすることによって得られる。血液の小滴は、反転秤量ポート上に置き、そしてマイクロピペットを、0.1Mクエン酸三ナトリウムの30 μ Lを含むバイアルへ血液の10 μ Lを正確に測定するために用いる。サンプルおよび緩衝剤を、ピペットチップからすべての血液をリーンスするために数回吸引する。

【0115】

次いで、動物は、胃内に強制飼養(gavaging)針を通過させることによって、10mL/kgの標準用量の容量で適切なビヒクル(通常0.5%水性メトセル)において試験化合物と共に経口投与する。

【0116】

その後の採血は、尾部を再びニックする必要がないことを除いて、ベースライン採血と同じように取られる。尾部は、ガーゼの一片で浄化し、そしてクエン酸三ナトリウム中にマイクロピペットでサンプリングされる血液の新鮮な滴を提供するためになでる。

【0117】

各サンプルは、適切な内部標準の既知濃度を含むアセトニトリルの50 μ Lにより希釈する。サンプルは、タンパク質を沈殿させるためにボルテックスし(渦巻き攪拌し)、次いで遠心分離する。次いで、上清をLCMSによって分析し、そしてプランクマウスの血液、クエン酸三ナトリウムおよびアセトニトリルにおいて調製した試験化合物の標準曲線と比較する。

【0118】

マウスにおける静脈内(iv)薬物動態

【0119】

これは、試験化合物の用量を、適切なビヒクル、たとえば、0.9%塩類溶液、5%水性デキストロース溶液、25%水性2-ヒドロキシプロピル-b-シクロデキストリン、または60%水性PEG-200などのようなものにおいて、1mL/kgの用量容積にて、頸静脈内に注入されるのを除いて、経口投与のために同様に行われる。

【0120】

バイオアベイラビリティの決定

【0121】

IV投薬後のマウス血液レベルの測定のための典型的な時間点は以下のとおりである。すなわち、

0、5分、30分、1時間、2時間、6時間、および24時間

PO投薬後のマウス血液レベルの測定のための典型的な時間点は以下のとおりである。すなわち、

0、15分、30分、1時間、2時間、6時間、および24時間

これらの時点での血中濃度の測定は、濃度対時間曲線を生じさせるために使用することができ、および曲線下面積(AUC)を算出することができる。

【0122】

バイオアベイラビリティ(F)は、曲線下の面積(AUC)IV対POを比較することによって評価される。すなわち、

(数5)

$$F = \frac{AUC_{PO}}{AUC_{IV}} \times \frac{DOSE_{IV}}{DOSE_{PO}} \times 100\%$$

クリアランス率は次の関係から算出される。

10

20

30

40

50

(数6)

$$CL = \frac{DOSEiv(\text{mg/kg})}{AUCiv}$$

CLの単位はmL/h・kg(ミリリットル毎時キログラム)である。

【0123】

3) 経口グルコース負荷試験

【0124】

10

経口グルコース負荷試験は、意識下のZucker(ズッカー)肥満fa/faラット、肥満ob/obマウス(齢12週またはそれよりも高齢)、または食餌誘発肥満(DIO)マウスに対して行う。動物は、実験のために使用前に16-18時間絶食させる。試験化合物またはビヒクリルは、2g/kg体重の用量にて、グルコース溶液の経口投与の前に60分腹膜内または経口的にのいずれかで与えられる。血中グルコースレベルは、グルコース投与前および後の異なる時点で採取される尾部採血サンプルからMedisense glucometer(メディセンス・グルコメーター)を用いて測定される。血中グルコースレベルの時間曲線が生成され、そして120分間曲線下面積(AUC)が算出される(グルコース投与時間は時間ゼロである)。抑制パーセントは、ゼロパーセント抑制としてビヒクリル-コントロール群においてAUCを使用して定められる。

20

【0125】

別の研究では、C57BL/6Jマウスは、3ないし4週間、Bioserv(バイオサーブ)[Frenchtown(フレンチタウン)、ニュージャージー州]から入手した高脂肪(35%)および高炭水化物(高糖質)(36%)飼料を与えられ、その時点で、そのマウスは、ベースライン体重の50-100%を獲得した。経口グルコース負荷試験は、上記のように、同じ方法で行う。

【0126】

30

本発明の化合物類は、疾患または状態の処置、防止、抑止、または改善において一以上の他の薬物との組合せで使用することができ、それについて式Iの化合物または他の薬物が有用性を有していてもよく、そこでは薬物と一緒に組合せは、いずれかの薬物単独よりも安全で、またはより一層効果的である。そのような他の薬物(群)は、経路によって、および普通に使用される量で、式Iの化合物と共に同時または順次に投与することができる。式Iの化合物を一以上の他の薬物、製薬上組成物と共に同時に使用するとき、そのような他の薬物および式Iの化合物を含むユニット剤形において製薬上組成物は、特に、製薬上許容可能な担体との組合せにおいて好適である。しかし、併用療法はまた、式I化合物および一以上の他の薬物を異なる重複スケジュール上で投与する療法も含むことができる。また、一以上の他の活性成分と共に組み合わせて使用するとき、本発明の化合物および他の活性成分は、それぞれを単独使用したときよりも低用量で使用することができると考えられる。したがって、本発明の製薬上組成物には、式Iの化合物に加えて、一以上の他の活性成分を含有するものが含まれる。

30

【0127】

40

本発明の化合物は、一以上の他の薬物と一緒に使用するとき、本発明の化合物に加えてそのような他の薬物を含有する製薬上組成物が好ましい。したがって、本発明の製薬上組成物はまた、本発明の化合物に加えて、一以上の他の活性成分も含有するものが含まれる。

【0128】

本発明の化合物対第二の活性成分の重量比は、変動させることができ、そして各成分の有効用量に依存するであろう。大抵はそれぞれの有効用量が使用されるであろう。それゆえ、たとえば、本発明の化合物を、別の薬剤と一緒に組み合わせるとき、本発明の化合物対他の薬剤の重量比は、大抵、約1000:1から約1:1000まで、好ましくは、約200:1から約:約1:200であろう。本発明の化合物および他の活性成分の組合せもまた、大抵は前述の範囲

50

内であろうが、各場合においては、各活性成分の有効用量を使用すべきである。

【0129】

そのような組合せにおいて、本発明の化合物および他の活性薬剤は、別々にか、または関連して投与することができる。さらに、一つの要素の投与は、他の薬剤（群）の投与の前、同時、またはその後でありうる。

【0130】

式1の化合物と組み合わせて投与し、そして別々にか、または同じ製薬上組成物でのいずれかで投与することができる他の活性成分の例には、制限されないが、以下のものが含まれる。すなわち、

(1) ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-4) インヒビター；

10

(2) インスリン増感剤（インスリン抵抗性改善薬）で、(i) PPAR アゴニスト、たとえば、グリタゾンなどのようなもの（例は、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ネトグリタゾン、リボグリタゾン、およびバラグリタゾン）、および他のPPARリガンド、(1) PPAR / デュアルアゴニスト、たとえば、ムラグリタザル（ムラグリタザール）、アレグリタザル、ソデルグリタザル（sodelglitazar）、およびナベグリタザルなどのようなもの、(2) PPAR アゴニスト、たとえば、フェノフィブリン酸誘導体などのようなもの（ゲムフィブロジル、クロフィブロート、シプロフィブロート、フェノフィブロートおよびベザフィブロート）、(3) 選択的PPAR モジュレーター (SPPAR Mのもの)、たとえば、WO (国際公開) 02/060388、WO 02/08188、WO 2004/019869、WO 2004/020409、WO 2004/020408、およびWO 2004/066963号に開示されているものなどのようなもの、および(4) PPAR

20

部分アゴニスト；および(ii) ビグアニド、たとえば、メトホルミンおよびその薬学的に許容可能な塩などのようなもの、とりわけ、塩酸メトホルミン、およびその持続放出調剤物、たとえば、Glumetza^(R) [グルメツツア（商標）]、Fortamet (フォルタメト)^(R) およびGlucophageXR (グルコファーゲXR)^(R)などのようなものを含むもの；

(3) インスリンおよびインスリン類似体または誘導体で、たとえば、インスリンリスプロ (insulin lispro)、インスリンデテミール、インスリングラルギン、インスリングルリジン (insulin glulisine)、およびそれらのそれぞれの吸入可能調剤物などのようなもの；

(4) レプチニンおよびレプチニン誘導体、アゴニスト、および類似体で、たとえば、メトレレプチニンのようなもの；

30

(5) アミリン、アミリン類似体、たとえば、ダヴァリンチド (davalintide) のようなもの、およびアミリンアゴニスト（アミリン作動薬）、たとえば、プラムリンチドなどのようなもの；

(6) スルホニル尿素および非スルホニル尿素インスリン分泌促進物質、たとえば、トルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリメピリド、ミチグリニド、およびメグリチニドなどのようなもの、たとえば、ナテグリニドおよびレバグリニドなどのようなもの；

(7) -グルコシダーゼインヒビター（たとえば、アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールなどのようなもの）；

(8) グルカゴン受容体アンタゴニスト、たとえば、WO 98/04528、WO 99/01423、WO 00/39088、およびWO 00/69810号に開示されるものなどのようなもの；

40

(9) インクレチン擬態物、たとえば、GLP-1、GLP-1類似体、誘導体、および擬態物のようなもの（たとえば、WO 2008/011446、US5545618、US6191102、およびUS56583111号を参照）；およびGLP-1受容体アゴニスト、たとえば、オキシントモジュリンおよびその類似体および誘導体などのようなもの（たとえば、WO 2003/022304、WO 2006/134340、WO 2007/100535号参照）、グルカゴンおよびその類似体および誘導体（たとえば、WO 2008/101017号参照）、エクセナチド（エキセナチド）、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、AVE0010、CJC-1134-PC、NN9535、LY2189265、LY2428757、およびBIM-51077のようなもので、鼻腔内、経皮、およびその週一回調剤物、たとえば、エクセナチドQWのようなものを含むもの；

(10) LDLコレステロール低下薬剤、たとえば、(i) HMG-CoAレダクターゼインヒビタ

50

ー（ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、およびロスバスタチン）、（ii）胆汁酸封鎖剤（たとえば、コレステラミン、コレステミド、コレセベラム塩酸塩、コレステポール、および架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体などのようなもの、（iii）コレステロール吸収のインヒビター、たとえば、エゼチミブなどのようなもの、および（iv）アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼインヒビター、たとえば、アバシミベなどのようなもの；

（11）HDL上昇薬物、たとえば、ナイアシン又はその塩およびその持続放出バージョン；MK-524A、それはナイアシン持続放出およびDP-1アンタゴニストMK-524との組合せであり；およびニコチン酸受容体アゴニストなどのようなもの；

（12）抗肥満化合物；

（13）炎症状態での使用を意図する薬剤、たとえば、アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、グルココルチコイド、および選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）インヒビターなどのようなもの；

（14）抗高血圧薬、たとえば、ACEインヒビター（たとえば、エナラプリル、リシノプリル、ラミプリル、カプトプリル、キナプリル、およびトランドラプリル（tandolapril）などのようなもの）、A-II受容体ブロッカー（遮断薬）（たとえば、ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンメドキソミル、バルサルタン、テルミサルタン、およびエプロサルタンなどのようなもの）、レニンインヒビター（たとえば、アリスキレンなどのようなもの）、ベータブロッカー（たとえば、およびカルシウムチャネルブロッカーのどのようなもの（の）のようなもの；

（15）グルコキナーゼ賦活物質（アクティベーター）（GKAs）、たとえば、LY2599506などのようなもの；

（16）11-ヒドロキシステロイドヒドロゲナーゼ1型のインヒビター、たとえば、米国特許第6730690号；WO 03/104207；およびWO 04/058741号に開示されているもののようなもの；

（17）コレステリルエステルトランスファータンパク質（CETP）のインヒビター、たとえば、トルセトラピブおよびMK-0859などのようなもの；

（18）フルクトース1,6-ビスホスファターゼのインヒビター、たとえば、米国特許第6054587、6110903、6284748、6399782、および6489476号に開示されるようなもの；

（19）アセチルCoAカルボキシラーゼ-1または2（ACC1またはACC2）のインヒビター；

（20）AMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）アクチベーター（賦活物質）；

（21）Gタンパク質共役受容体のアゴニスト：GPR-109、GPR-116、GPR-119、およびGPR-40、たとえば、TAK-875、GW9508、およびAMG837などのようなもの；

（22）SSTR3アンタゴニスト、たとえば、WO 2009/011836号に開示されるものなどのようなもの；

（23）ニューロメジンU受容体1（NMUR1）および/またはニューロメジンU受容体2（NMUR2）アゴニスト、たとえば、WO 2007/109135およびWO 2009/042053に開示されているものなどのようなもの、制限されないが、ニューロメジンU（NMU）およびニューロメジンS（NMS）およびそれらの類似体および誘導体が含まれるもの；

（24）GPR-105（P2YR14）アンタゴニスト、たとえば、WO 2009/000087号に開示されるものなどのようなもの；

（25）グルコース取り込みのインヒビター、たとえば、ナトリウム-グルコース輸送体（SGLT）インヒビターおよびその種々のアイソフォームののようなもの、たとえば、SGLT-1、SGLT-2ののようなもの、ダパグリフロジンおよびレモグリフロジン（remogliflozin）などのようなもの；およびSGLT-3；

（26）アシル補酵素Aのインヒビター：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1および2（DGAT-1およびDGAT-2）；

（27）脂肪酸合成酵素のインヒビター；

（28）アシル補酵素Aのインヒビター：モノアシルグリセロールアシルトランスフェラ

10

20

30

40

50

－ゼ1および2 (MGAT-1およびMGAT-2) ;

(29) TGR5受容体のアゴニスト (また、GPBAR1、BG37、GPCR19、GPR131、およびM-BARとしても知られる) ;

(30) プロモクリプチンメシラート (メシル酸プロモクリプチン) およびその速放 (rapid-release) 調剤物 ;

(31) ヒスタミンH3受容体アゴニスト ;

(32) 2-アドレナリンまたは 3-アドレナリン受容体アゴニスト ; および

(33) ステアロイルのCo-Aデサチュラーゼ-1 (SCD-1) のインヒビター。

【 0 1 3 1 】

ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-4) インヒビター、それは、式Iの化合物と組み合わせて使用することができ、それには、制限されないが、シタグリプチン (米国特許第6699871号に開示され) 、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン、デナグリプチン、カルメグリプチン (carmeglitin) 、デュートグリプチン (dutogliptin) 、メログリプチン (melogliptin) 、リナグリプチン、SYR-472、およびMK-472、およびその薬学的に許容可能な塩、およびこれらの化合物と、即時または持続放出メトホルミン塩酸塩との固定用量の組合せ [たとえば、JANUMET (ジャヌメット) ^(R) およびJANUMET XR ^(R) およびKOMBIGLYZE (コンビグライゼ) XR ^(R) などのようなもの] 、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、シンバスタチン [JUVISYNC (ジュビシンク) ^(R)] 、アトルバスタチン、またはスルホニル尿素が含まれる。

【 0 1 3 2 】

他のジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-4) インヒビターは、式Iの化合物と組み合わせて使用することができるが、それには、以下のものに制限されないが、

(2R,3S,5R) -5- (1-メチル-4,6-ジヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-5(1H)-イル) -2- (2,4,5-トリフルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン ;

(2R,3S,5R) -5- (1-メチル-4,6-ジヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-5(1H)-イル) -2- (2,4,5-トリフルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン ;

(2R, 3S, 5R) -2- (2,5-ジフルオロフェニル) テトラヒドロ) -5- (4,6-ジヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-5(1H)-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン ;

(3R) -4- [(3R) -3-アミノ-4- (2,4,5-トリフルオロフェニル) ブタノイル] -ヘキサヒドロ-3-メチル-2H-1,4-ジアゼピン-2-オン ;

4- [(3R) -3-アミノ-4- (2,5-ジフルオロフェニル) ブタノイル] ヘキサヒドロ-1-メチル-2H-1,4-ジアゼピン-2-オン 塩酸塩 ; および

(3R) -4- [(3R) -3-アミノ-4- (2,4,5-トリフルオロフェニル) ブタノイル] -ヘキサヒドロ-3- (2,2,2-トリフルオロエチル) -2H-1,4-ジアゼピン-2-オン ; ならびに

その薬学的に許容可能な塩

が含まれる。

【 0 1 3 3 】

式Iの化合物と組み合わせることができる抗肥満化合物には、トピラマート ; ゾニサミド ; ナルトレキソン ; フェンテルミン ; ブプロピオン ; ブプロピオンおよびナルトレキソンの組合せ ; ブプロピオンおよびゾニサミドの組合せ ; トピラマートおよびフェンテルミンの組合せ ; フエンフルラミン ; デクスフェンフルラミン ; シブトラミン ; リバーゼインヒビターで、たとえば、オルリストットおよびセチリストットなどのようなもの ; メラノコルチン受容体アゴニスト、特に、メラノコルチン-4受容体アゴニスト ; CCK-1アゴニスト ; メラニン凝集ホルモン (MCH) 受容体アンタゴニスト ; ニューロペプチドY₁またはY₅アンタゴニスト (たとえば、MK-0557などのようなもの) ; CB1受容体インバースアゴニスト (逆作用薬) およびアンタゴニスト (たとえば、リモナバンおよびタラナバントなどのようなもの) ; 3アドレナリン受容体アゴニスト ; グレリンアンタゴニスト ; ボンベシン受容体アゴニスト (たとえば、ボンベシン受容体サブタイプ-3アゴニストなどのようなもの) ; ヒスタミンH3受容体インバースアゴニスト ; 5-ヒドロキシトリプタミン-2c (5-HT2C) アゴニストで、たとえば、ロルカセリンのようなもの ; および脂肪酸シンターゼ (

10

20

30

40

50

合成酵素) (FAS) のインヒビターが含まれる。本発明の化合物と組み合わせることができる抗肥満化合物の概説については、S. Chaki (チャキ) ら、「Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity (抑止剤を供給すること: 肥満治療のための潜在的な治療上の戦略における最近の進歩)」、Expert Opin. Ther. Patents (エキスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテンツ)、11: 1677-1692 (2001) ; D. Spanswick (スパンスウィック) およびK. Lee (リー)、「Emerging antiobesity drugs (新たな抗肥満薬)」、Expert Opin. Emerging Drugs (エキスパート・オピニオン・オン・イマージング・ドラッグズ)、8: 217-237 (2003) ; J. A. Fernandez-Lopez (フェルナンデス・ロペス) ら、「Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity (肥満の治療のための薬理学的アプローチ)」、Drugs (ドラッグズ)、62: 915-944 (2002) ; およびK. M. Gadde (ガッデ) ら、「Combination pharmaceutical therapies for obesity (肥満のためのコンビネーション薬物療法)」、Exp. Opin. Pharmacother. (エキスパート・オピニオン・オン・ファーマコセラピー)、10: 921-925 (2009) を参照。

10

【0134】

式1の化合物と組み合わせて使用することができるグルカゴン受容体アンタゴニストには、制限されないが、次のもの、

N-[4-((1S)-1-{3-(3,5-ジクロロフェニル)-5-[6-(トリフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1H-ピラゾール-1-イル}エチル)ベンゾイル]- -アラニン;

N-[4-((1R)-1-{3-(3,5-ジクロロフェニル)-5-[6-(トリフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1H-ピラゾール-1-イル}エチル)ベンゾイル]- -アラニン;

N-(4-{1-[3-(2,5-ジクロロフェニル)-5-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ベンゾイル)- -アラニン;

N-(4-{(1S)-1-[3-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ベンゾイル)- -アラニン;

N-(4-{(1S)-1-[(R)-(4-クロロフェニル)(7-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ブチル}ベンゾイル)- -アラニン; および

N-(4-{(1S)-1-[(4-クロロフェニル)(6-クロロ-8-メチルキノリン-4-イル)メチル]ブチル}ベンゾイル)- -アラニン; ならびに

その薬学的に許容可能な塩
が含まれる。

30

【0135】

式1の化合物と組み合わせて使用することができるGPR-119受容体のアゴニストには、制限されないが、次のもの、

rac (ラセミ) -シス-5-クロロ-2-{4-[2-{[5-(メチルスルホニル)ピリジン (pyridin)-2-イル]オキシ}エチル]シクロプロピル]ピペリジン (piperidin)-1-イル}ピリミジン;

5-クロロ-2-{4-[(1R,2S)-2-{2-{[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]オキシ}エチル]シクロプロピル]ピペリジン-1-イル}ピリミジン;

rac-シス-5-クロロ-2-[4-(2-{2-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]エチル}シクロプロピル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン;

5-クロロ-2-[4-((1S,2R)-2-{2-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]エチル}シクロプロピル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン;

5-クロロ-2-[4-((1R,2S)-2-{2-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]エチル}シクロプロピル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン;

racシス-5-クロロ-2-[4-(2-{2-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]エチル}シクロプロピル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン; および

racシス-5-クロロ-2-[4-(2-{2-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]エチル}シクロプロピル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン; ならびに

40

その薬学的に許容可能な塩

50

が含まれる。

【0136】

式Iの化合物と組み合わせて使用することができる選択的PPAR モジュレーター (SPPAR M's) には、制限されないが、次のもの、

(2S)-2-({6-クロロ-3-[6-(4-クロロフェノキシ)-2-プロピルピリジン-3-イル]-1,2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル}オキシ)プロパン酸；

(2S)-2-({6-クロロ-3-[6-(4-フルオロフェノキシ)-2-プロピルピリジン-3-イル]-1,2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル}オキシ)プロパン酸；

(2S)-2-{[6-クロロ-3-(6-フェノキシ-2-プロピルピリジン-3-イル)-1,2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル]オキシ}プロパン酸；

(2R)-2-({6-クロロ-3-[6-(4-クロロフェノキシ)-2-プロピルピリジン-3-イル]-1,2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル}オキシ)プロパン酸；

(2R)-2-{3-[3-(4-メトキシ)ベンゾイル-2-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-1-イル]フェノキシ}ブタン酸；

(2S)-2-{3-[3-(4-メトキシ)ベンゾイル-2-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-1-イル]フェノキシ}ブタン酸(酪酸)；

2-{3-[3-(4-メトキシ)ベンゾイル-2-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-1-イル]フェノキシ}-2-メチルプロパン酸；および

(2R)-2-{3-[3-(4-クロロ)ベンゾイル-2-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-1-イル]フェノキシ}プロパン酸；ならびに

その薬学的に許容可能な塩およびエステル

が含まれる。

【0137】

式Iの化合物と組み合わせて使用することができる11-ヒドロキシステロイドヒドロゲナー ゼタイプ1のインヒビターには、制限されないが、次のもの、

3-[1-(4-クロロフェニル)-トランス-3-フルオロシクロプロチル]-4,5-ジシクロプロピル-*r*-4H-1,2,4-トリアゾール；

3-[1-(4-クロロフェニル)-トランス-3-フルオロシクロプロチル]-4-シクロプロピル-5-(1-メチルシクロプロピル)-*r*-4H-1,2,4-トリアゾール；

3-[1-(4-クロロフェニル)-トランス-3-フルオロシクロプロチル]-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-*r*-4H-1,2,4-トリアゾール；

3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロチル]-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール；

3-{4-[3-(エチルスルホニル)プロピル]ビシクロ[2.2.2]オクタ(oct)-1-イル}-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール；

4-メチル-3-{4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル}-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール；

3-(4-{4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}ビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール；

3-(4-{4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}ビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-5-(3,3,3-トリフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール；

5-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-3-(4-{4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}ビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール；

5-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-3-(4-{4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}ビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール；

2-(1,1-ジフルオロエチル)-5-(4-{4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-

10

20

30

40

50

1,2,4-トリアゾール-3-イル}ビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-1,3,4-オキサジアゾール；
2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(4-{4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}ビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-1,3,4-オキサジアゾール；および

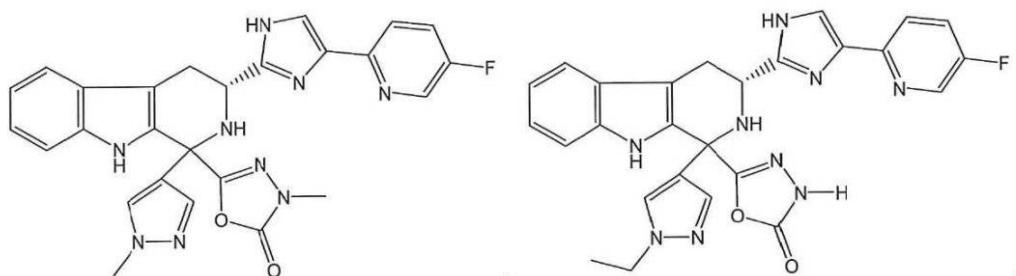
5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(4-{4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}ビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール；
ならびに

その薬学的に許容可能な塩
が含まれる。

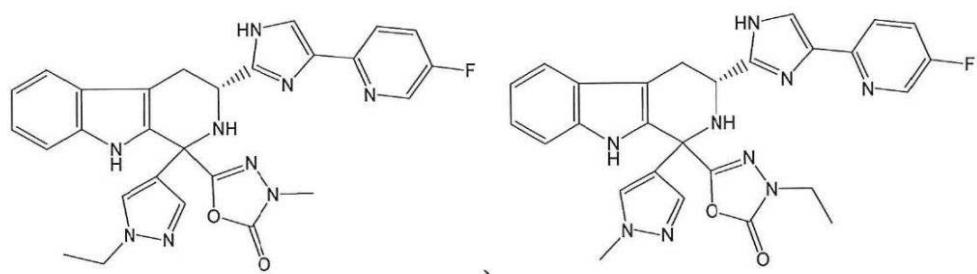
【0138】

式Iの化合物と組み合わせて使用することができるソマトスタチンサブタイプ受容体3(SSTR3)アンタゴニストには、制限されないが、次のもの、

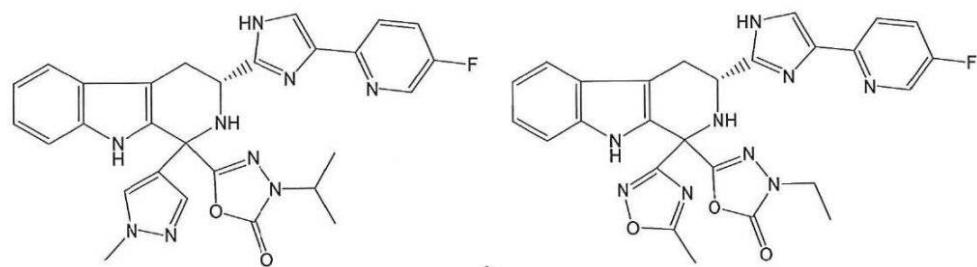
【化5】



10

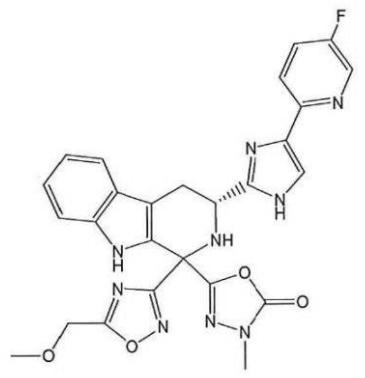


20



30

および



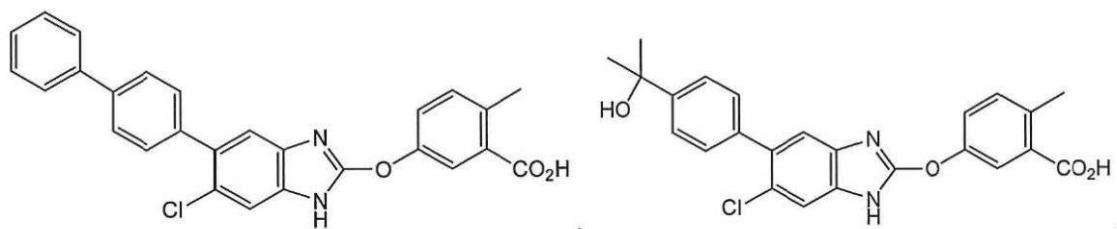
40

ならびに、その薬学的に許容可能な塩
が含まれる。

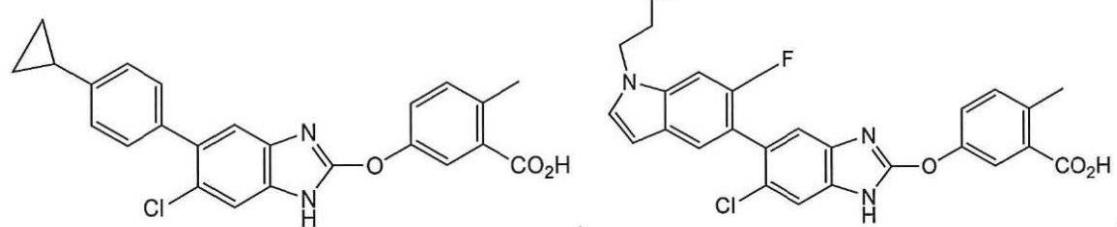
【0139】

式Iの化合物と組み合わせて使用することができるAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)
)アクチベーターには、制限されないが、次のもの、

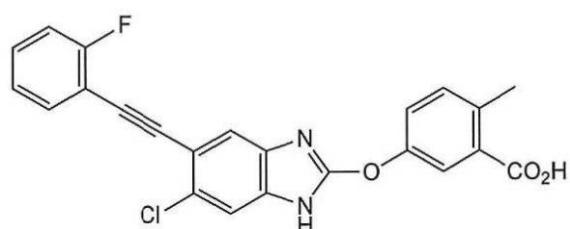
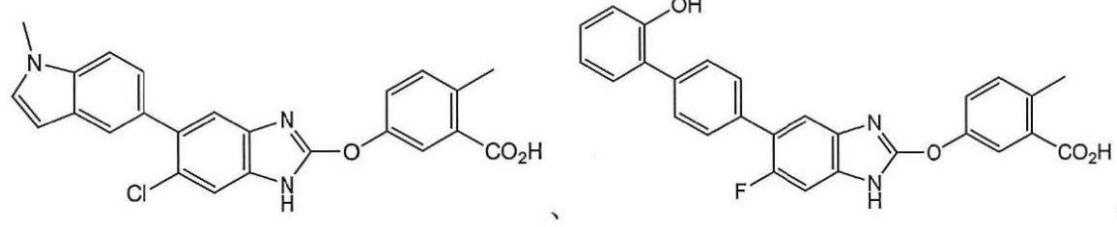
【化 6】



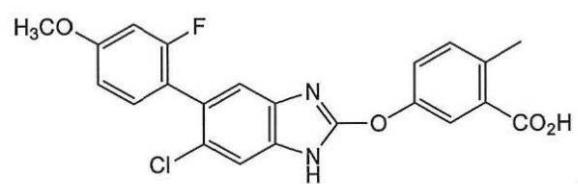
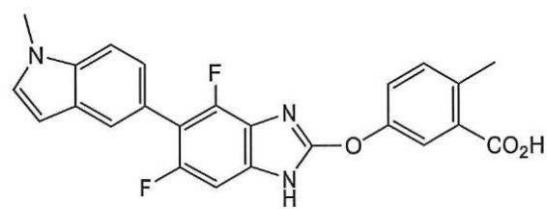
10



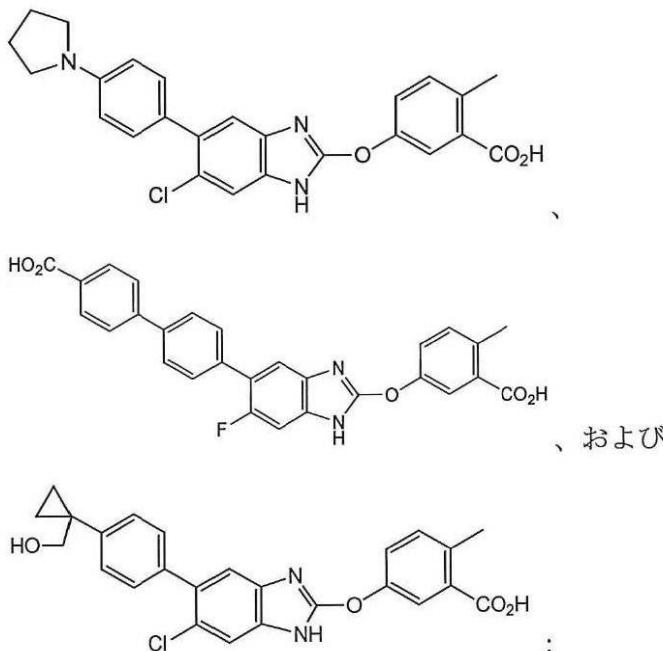
20



30



40



10

20

30

40

50

ならびに、その製薬上受け入れ可能な塩およびエステル
が含まれる。

【0140】

式1の化合物と組み合わせて使用することができるアセチル-CoAカルボキシラーゼ-1および2(ACC-1およびACC-2)のインヒビターには、制限されないが、次のもの、

3-{1'-(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}安息香酸；

5-{1'-(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸；

1'-(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン；

1'-(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン；

5-{1'-(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸；

4'-({6-(5-カルバモイルピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル}カルボニル)-2',6'-ジエトキシビフェニル-4-カルボン酸；

2',6'-ジエトキシ-4'-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}ビフェニル-4-カルボン酸；

2',6'-ジエトキシ-3-フルオロ-4'-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}ビフェニル-4-カルボン酸；

5-[4-({6-(3-カルバモイルフェニル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル}カルボニル)-2,6-ジエトキシフェニル]ニコチン酸；

ナトリウム4'-({6-(5-カルバモイルピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル}カルボニル)-2',6'-ジエトキシビフェニル-4-カルボキシラート；

メチル4'-({6-(5-カルバモイルピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル}カルボニル)-2',6'-ジエトキシビフェニル-4-カルボキシラート；

1'-(4,8-ジメトキシキノリン-2-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン；

(5-{1'-(4,8-ジメトキシキノリン-2-イル)カルボニル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}-2H-テトラゾール-2-イル)メチルピバラート；

5-{1' - [(8-シクロプロピル-4-メトキシキノリン-2-イル)カルボニル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸；

1'-(8-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-2-ナフトイル)-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン；および

1' - [(4-エトキシ-8-エチルキノリン-2-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール (tetrazol)-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン；ならびに

その薬学的に許容可能な塩およびエステル

が含まれる。

【0141】

本発明の別の態様では、製薬上組成物が開示され、それには、次のものが含まれる。 10

(1) 構造式Iの化合物；

(2) 一以上の化合物で、次のものからなる群より選ばれるもの；

(a) ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-4) インヒビター；

(b) インスリン増感剤 (インスリン抵抗性改善薬) であり、(i) PPAR アゴニストで、たとえば、グリタゾンのようなもの (例は、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾン、バラグリタゾン、および同様の他のもの) および他のPPARリガンドで、PPAR / デュアルアゴニスト、たとえば、KRP-297などのものを含み、ムラグリタザル、ナベグリタザル、ガリダ (Galida)、TAK-559、PPAR アゴニスト、たとえば、フェノフィブリン酸誘導体などのようなもの (ゲムフィブロジル、クロフィブロート、フェノフィブロートおよびベザフィブロート)、および選択的PPAR モジュレーター (SPPAR M's)、たとえば、WO 02/060388、WO 02/08188、WO 2004/019869、WO 2004/020409、WO 2004/020408、およびWO 2004/066963号に開示されるものなどのようなもの；および(ii) ビグアニド、たとえば、メトホルミンおよびフェンホルミンなどのようなものを含むもの； 20

(c) インスリンまたはインスリン擬態物；

(d) スルホニルウレアおよび他のインスリン分泌促進物質、たとえば、トルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリメピリド、およびメグリチニドなどのようなもの、たとえば、ナテグリニドおよびレパグリニドなどのようなもの；

(e) -グルコシダーゼインヒビター (たとえば、アカルボースおよびミグリトールなどのようなもの)； 30

(f) グルカゴン受容体アンタゴニスト、たとえば、WO 98/04528、WO 99/01423、WO 00/39088、およびWO 00/69810号に開示されるものなどのようなもの；

(g) GLP-1、GLP-1類似体または擬態物、およびGLP-1受容体アゴニスト、たとえば、エキセンジン-4 (エクセナチド)、リラグルチド (NN-2211)、CJC-1131、LY-307161、およびWO 00/42026およびWO 00/59887号に開示されるものなどのようなもの；

(h) GIPおよびGIP擬態物、たとえば、WO 00/58360号に開示されるようなもの、およびGIP受容体アゴニスト；

(i) PACAP、PACAP擬態物、およびPACAP受容体アゴニスト、たとえば、WO 01/23420号に開示されるものなどのようなもの；

(j) コレステロール降下薬 (低下剤)、たとえば、以下のようないの、(i) HMG-CoAレダクターゼインヒビター (ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、およびロスバスタチン、および他のスタチン類)、(ii) 捕捉剤 (金属イオン封鎖剤) [コレステラミン、コレステチポール、および交差結合 (架橋) デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体]、(iii) ニコチニルアルコール、ニコチン酸またはその塩、(iv) PPAR アゴニスト、たとえば、フィブリン酸誘導体などのようなもの (ゲムフィブロジル、クロフィブロート、フェノフィブロートおよびベザフィブロート)、(v) PPAR / デュアルアゴニスト、たとえば、ナベグリタザルおよびムラグリタザルなどのようなもの、(vi) コレステロール吸収のインヒビター、たとえば、ベータ-シトステロールおよびエゼチミブなどのようなもの、(vii) アシリルCoA : コレステロールアシリルトランスフェラーゼインヒビター、た 40

とえば、アバシミベなどのようなもの、および(viii)抗酸化剤、たとえば、プロブコールなどのようなもの；

(k) PPAR アゴニスト、たとえば、WO 97/28149号に開示されるものなどのようなもの；

(l) 抗肥満化合物、たとえば、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリストット、ニューロペプチドY₁またはY₅アンタゴニスト、CB1受容体インバースアゴニストおよびアンタゴニスト、3アドレナリン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、とりわけ、メラノコルチン-4受容体アゴニスト、グレリンアンタゴニスト、ボンベシン受容体アゴニスト（たとえば、ボンベシン受容体サブタイプ-3アゴニストなどのようなもの）、およびメラニン凝集ホルモン（MCH）受容体アンタゴニストなどのようなもの；

(m) 回腸胆汁酸トランスポーターインヒビター；

(n) 炎症状態での使用を意図する薬剤、たとえば、アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、グルココルチコイド、アザルフィジン、および選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）インヒビターなどのようなもの；

(o) 降圧薬、たとえば、ACEインヒビター〔エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル、キナブリル、タンドラプリル（tandolapril）〕、A-II受容体ブロッカー（遮断薬）（ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、およびエプロサルタン）、ベータブロッカーおよびカルシウムチャネルブロッカーなどのようなもの；

(p) グルコキナーゼアクチベーター（GKAs）、たとえば、WO 03/015774、WO 04/076420；およびWO 04/081001号に開示されるものなどのようなもの；

(q) 11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1のインヒビター、たとえば、米国特許第6730690号；WO 03/104207；およびWO 04/058741号に開示されるようなもの；

(r) コレステリルエステル転送タンパク質（CETP）のインヒビター、たとえば、トルセトラピブなどのようなもの；

(s) フルクトース-1,6-ビスホスファターゼのインヒビター、たとえば、米国特許第6054587；6110903；6284748；6399782；および6489476号に開示されるものなどのようなもの；および

(t) GPR-40のアゴニスト、そたとえば、TAK-875などのようなもの、ならびに、

(3) 薬学的に許容可能な担体である。

【0142】

本発明の化合物は、経口、非経口〔例は、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射または点滴（注入）、皮下注射、またはインプラント〕によって、吸入スプレー、鼻、膣、直腸、舌下、または投与の局所的経路によって投与することができ、および投与の各経路に適した慣習的な非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルを含む適切な投薬量単位調剤物において、単独または一緒に調剤化することができる。温血動物、たとえば、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サル、等のようなものの処置に加え、本発明の化合物は、ヒトにおける使用のために有効である。

【0143】

この発明の化合物を管理するための製薬上組成物は、好都合には、投薬量単位形態において存在することができ、および薬学の技術においてよく知られる任意の方法によって調製することができる。すべての方法には、一以上のアクセサリー（補助）成分を構成する担体と活性成分を関連させるステップが含まれる。概して、製薬上組成物は、均一にかつ密接に液状担体または微粉化固形担体または双方と活性成分を関連させることによって調製し、そして次いで、必要であれば、生成物を望ましい製剤に成形する。製薬上の組成物において、活性な対象化合物は、疾患のプロセスまたは状態に対して望ましい効果をもたらすのに十分な量で含まれる。ここで用いるように、用語「組成物」は、特定量において

10

20

30

40

50

特定成分を含む生成物、ならびに特定量において特定成分の組合せから直接または間接的にもたらされる任意の生成物を包含することが意図される。

【0144】

活性成分を含む製薬上組成物は、経口使用に適した形態であってもよく、たとえば、タブレット（錠剤）、トローチ、ロゼンジ（薬用キャンディー）、水性もしくは油性懸濁物、分散性粉体または顆粒、乳剤、硬もしくは軟カプセル、またはシロップ（剤）またはエリクシルとしてのものである。経口使用を意図する組成物は、製薬上の組成物の製造のための技術に対して既知の任意の方法に従って調製することができ、およびそのような組成物は、薬学的にエレガント（上質）で味の良い調製物を提供するために、甘味剤（甘味料）、香味剤、着色剤および保存剤からなる群より選ばれる一以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混和された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、たとえば、不活性希釈剤、たとえば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどのようなもの；造粒剤および崩壊剤、たとえば、コーンスターク、またはアルギン酸；結合剤、たとえば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア（アラビアゴム）、および潤滑剤、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などのものであります。錠剤はコーティングされていなくてもよく、または、胃腸管での崩壊および吸収を遅らせるために既知の技術によってコーティングし、そしてそれによってより一層長い期間にわたる持続作用を提供することができる。たとえば、時間遅延材料、たとえば、グリセリルモノステアラート（モノステアリン酸グリセリン）またはグリセリルジステアラート（ジステアリン酸グリセリン）などのようなものを用いることができる。それらはまた、制御放出用の浸透性の治療上の錠剤を形成するために、米国特許第4256108；4166452；および4265874号に記載の技術によって被覆することができる。

10

20

30

40

50

【0145】

経口使用のための調剤物は、硬質ゼラチンカプセルとして、そこでは、活性成分が不活性固体希釈剤、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されているもの、または軟質ゼラチンカプセルとして、そこでは、活性成分が水または油性媒体、たとえば、ピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合されるもので提供されてもよい。

【0146】

水性懸濁物は、活性物質を、水性懸濁物の製造のために適した賦形剤と混合して含む。そのような賦形剤は、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ガム・アカシアであり；分散剤または温潤剤は、自然発生ホスファチドであってよく、たとえば、レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、たとえば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、たとえば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、たとえば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートなどのようなもの、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートである。水性懸濁物はまた、たとえば、一以上の保存剤、たとえば、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシ安息香酸、一以上の着色剤、一以上の香味料、および一以上の甘味剤、たとえば、ショ糖（スクロース）またはサッカリンを含有してもよい。

【0147】

油性懸濁物は、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、または鉛油、たとえば、流動パラフィンなどのようあものにおいて活性成分を懸濁することによって調剤することができる。油性懸濁物は、増粘剤、たとえば、ビーズワックス（蜜蠟）、固体パラフィンまたはセチルアルコールを含有してもよい。甘味剤、たとえば、上記のようなもの、および香味料は、口当たりの良い経口調剤物を提供するために添加

されうる。これらの組成物は、たとえば、アスコルビン酸などのような抗酸化物質の添加によって保護することができる。

【0148】

水の添加による水性懸濁物の調製に適した分散性粉体および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および一以上の保存剤と混和した活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に上述したものによって例示される。また、追加の賦形剤、たとえば、甘味剤、香味料および着色剤が存在していてもよい。

【0149】

本発明の製薬上の組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、たとえば、植物油、たとえば、オリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱物油、たとえば、液体パラフィンまたはこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、自然に発生するガム、たとえば、ガム・アカシアまたはトラガカントゴム、自然に発生するホスファチド、たとえば、ダイズ、レシチン、および脂肪酸およびヘキシトール無水物から導かれるエステルまたは部分エステル、たとえば、ソルビタンモノオレアート、および前記部分エステルのエチレンオキサイドとの縮合生成物、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。エマルジョンはまた、甘味剤および香味料を含有してもよい。

10

【0150】

シロップおよびエリクシルは、甘味剤、たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースと共に調剤することができる。また、そのような調剤物は、粘滑薬、保存剤および香味料および着色剤を含有してもよい。

20

【0151】

製薬上の組成物は、滅菌注射可能な水性または油性懸濁物の形態であってもよい。この懸濁物は、それらの適切な分散剤または湿潤剤および上で述べた懸濁化剤を用いて既知の技術に従って処方することができる。滅菌注射可能な調剤物は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒における滅菌注射可能な溶液または懸濁物、たとえば、1,3-ブタンジオール中の溶液として可能でありうる。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒の間では、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌された、固定油（不揮発性油）は慣習的に、溶媒または懸濁媒体として使用される。この目的のために、任意のブランドの固定油を、合成のモノ-またはジグリセリドを含め使用することができる。さらに、たとえば、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製において用途を見出される。

30

【0152】

本発明の化合物はまた、薬物の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温では固体であるが直腸温度で液体であり、そして従って、薬物を放出するために直腸内で融解する適切な非刺激性賦形剤と共に薬物を混合することによって調製することができる。そのような材料はココアバターおよびポリエチレングリコールである。

30

【0153】

局所使用のために、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁物、等が、本発明の化合物を含め、用いられる。（この出願の目的のためには、局所的適用には、洗口剤およびうがい薬が含まれるものとする。）

40

【0154】

本発明の医薬組成物および方法にはさらに、上述の病理学上の症状の処置に通常適用されるここに述べたような他の治療上の活性化合物を含むことができる。

【0155】

PTP-1B酵素活性の抑制を必要とする症状の処置または防止において、適切な投与量レベルは大抵、单一または複数の用量において投与することができる一日あたり受動体の体重kgにつき約0.01ないし500mgであろう。できれば、投与量レベルは、一日あたり約0.1ないし約250mg/kg、より一層好ましくは一日につき約0.5ないし約100mg/kgであろう。適切な

50

投与量レベルは、一日あたり約0.01ないし250mg/kg、一日あたり約0.05ないし100mg/kg、または一日あたり約0.1ないし50mgであってもよい。この範囲内では、投与量は一日あたり0.05ないし0.5、0.5ないし5、または5ないし50mg/kgであってもよい。経口投与のために、組成物は、できれば、活性成分の1.0ないし1000mg、特に活性成分の1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0mgを含む錠剤の形態において投与量の徴候的な調節のために処置される受動体に提供される。化合物は、一日あたり1ないし4回、できれば一日あたり一回または二回のレジメン（治療計画）で投与することができる。

【0156】

10 ガン、2型糖尿病および/または高血糖または高トリグリセリド血または他の疾患が処置または防止され、それに対して本発明の化合物が示されるとき、概して、満足な結果は、本発明の化合物が、動物の体重1キログラムあたり約0.1ミリグラムから約100ミリグラム、できれば毎日単回の用量として、または分割用量の一日に二ないし六回において、または持続放出形態において与えられる毎日の投与量で管理されたときに得られる。ほとんどの大型哺乳動物については、合計の毎日の投与量は、約1.0mgから約1000mgまで、できれば、約1mgから約50mgまでである。70kgの成体のヒトの場合、合計1日用量は、大抵、約7mgから約350mgまでであろう。この投与量計画は、最適な治療上の反応を提供するように調整することができる。

【0157】

20 しかし、特定の用量レベルおよび任意の特定の受動体のためにする投与量の頻度は変動させることができ、そして採用される特定の化合物の活性、その化合物の作用の代謝安定性および長さ、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与の様式および時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重症度、および治療を受けるホスト（主体）を含む様々な要因に依存することこれは理解されるであろう。

【0158】

本発明の化合物類の調製

【0159】

30 本発明の化合物を調製するための合成方法を、以下のスキーム、方法、および例において示す。出発物質は市販されているか、または当技術分野で知られ、またはここに示されるような手順に従って調製することができる。いくつかの場合において、前述の反応スキームを遂行する順序は、反応を促進するために、または望ましくない反応生成物を避けるために変えることができる。本発明の化合物類は、以下に示す特定の例によって実証される。しかしながら、これらの特定例は、本発明として考えられる唯一の部類を形成するものとして解釈されるべきではない。これらの例は、本発明の化合物の調製をさらに詳細に説明する。当技術において熟練する者（当業者）は、以下の調製手順の条件およびプロセスの既知の変形がこれらの化合物を調製するために使用できることを理解するであろう。特に断りのない限り、すべての温度は摂氏温度である。質量スペクトル（MS）は、エレクトロスプレーイオン質量分析法（ESI）によって測定した。¹H NMRスペクトルは400または500MHzでのBruker（ブルカー）機器で記録した。

【0160】

10

20

30

40

【表4-1】

略語のリスト：

Alk	=アルキル	
Ar	=アリール	
BINAP	=2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン	
Boc	=tert-ブトキシカルボニル	10
BR	=ブロード	
CH ₂ Cl ₂	=ジクロロメタン	
d	=ダブレット	
DBU	=1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DEAD	=アゾジカルボン酸ジエチル	
DIPEA	=N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	=ジメチルホルムアミド	20
DMSO	=ジメチルスルホキシド	
ESI	=エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	=酢酸エチル	
h	=時間	
HATU	=O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	
HOAc	=酢酸	30

【表4-2】

ヒューニッヒの塩基 =N,N-ジイソプロピルエチルアミン
(Hunig's base)

LiOH	=水酸化リチウム	
m	=マルチプレット(多重)	
MeCN	=アセトニトリル	
MeOH	=メチルアルコール	
MeTHF	=2-メチルテトラヒドロフラン	10
MgSO ₄	=硫酸マグネシウム	
min	=分	
MS	=質量分析	
MTBE	=メチルtert-ブチルエーテル	
NaOH	=水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	=硫酸ナトリウム	
NMP	=N-メチル-2-ピロリジノン	
NMR	=核磁気共鳴分光法	20
PG	=保護基	
Ph	=フェニル	
rt	=室温	
s	=一重項	
t	=三重項	
TFA	=トリフルオロ酢酸	
TFAA	=トリフルオロ酢酸無水物	
THF	=テトラヒドロフラン	30
TMEDA	=N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン	

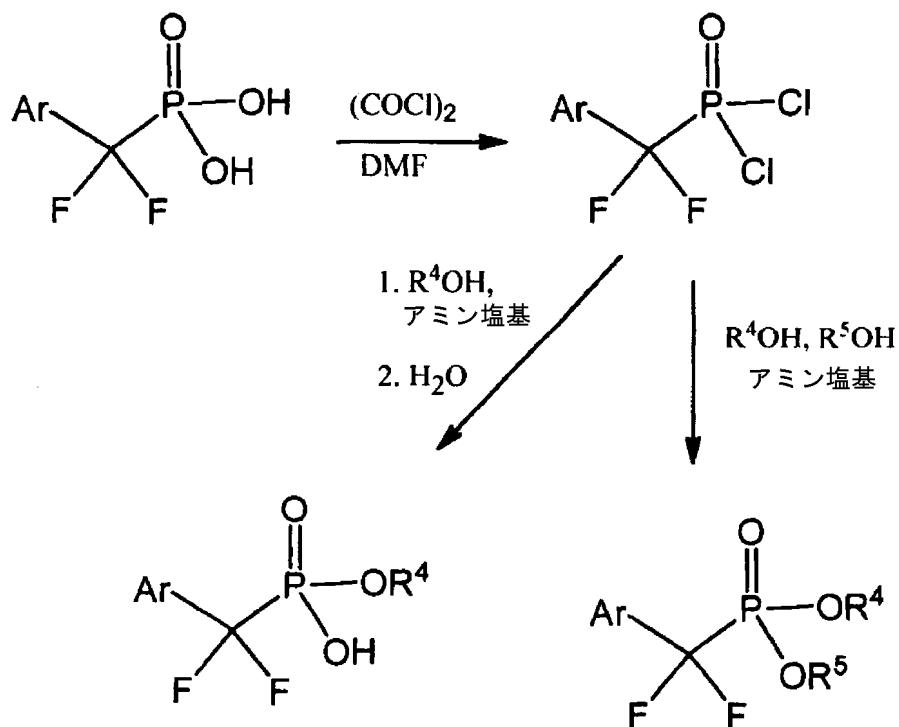
【0161】

方法A：

【0162】

適切に置換されたジフルオロホスホン酸を、塩素化剤、たとえば、塩化オキサリルおよび触媒のDMFなどのようなもので処理することによって、対応するホスホニル塩化物に変換する。塩化物原子は、次いで、ヒンダードアミン塩基、たとえば、トリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基などのようなものの存在下において適切なアルコールによって置換されてもよい。アルコールの複数の等価物が使用される場合、本発明のビス-ホスホニルエステルが直接得られる。そうでなければ、残りの塩化物の加水分解は、本発明のモノホスホニルエステルを得るために水性ワークアップ(精密検査)に対して起こる。二つの異なるアルコール類を、順次にか、または混合物としてのいずれかで添加することによって、本発明の混合エステルが得られる。

【化7】



【0163】

方法Aの特別なケースでは、R⁴およびR⁵が、同じ分子の一部である場合、得られるジオールは環状ホスホン酸エステルを形成する。六員環式ホスホナートを調製するための方法は、米国特許第6312662号に記載されており、その内容は、ここでは、参照によってその全体が組み込まれる。

【0164】

30

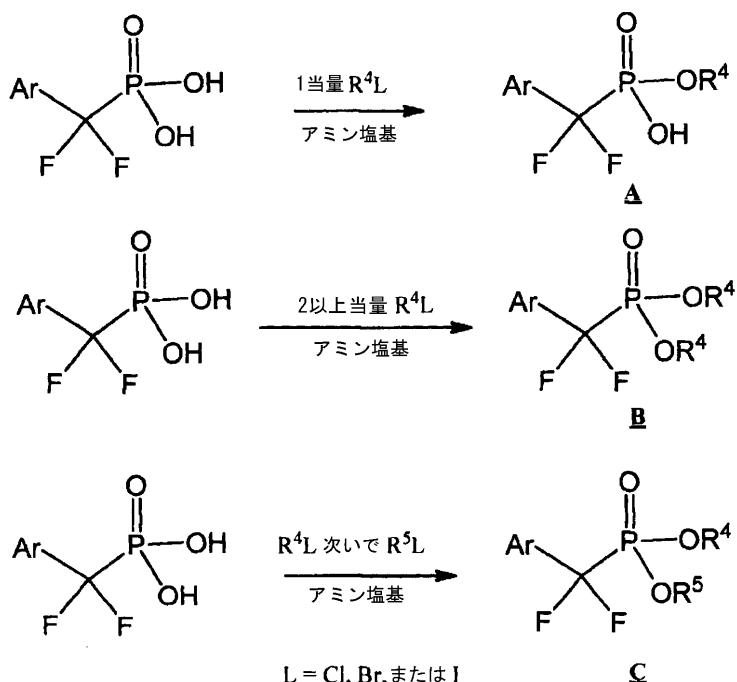
方法B：

【0165】

適切に置換されるジフルオロホスホン酸は、適切なハロゲン化アルキル、たとえば、塩化物、臭化物、およびヨウ化物などのようなもので、極性溶媒、たとえば、DMFなどのようなものにおいて、塩基性条件下に処理される。この方法は、ホスホン酸アニオンの低い求核性に起因して活性化ハロゲン化物脱離基を有するアルキル基が最適である。一当量（当量）のハロゲン化アルキルが使用される場合、本発明のモノホスホニルエステルAが得られる。ハロゲン化アルキルの複数の当量を使用する場合、本発明のビス-ホスホニルエステルBが直接得られる。二つの異なるハロゲン化アルキルを、順次にか、また混合物としてのいずれかで添加することにより、本発明の混合エステルCが得られる。

40

【化8】



【0166】

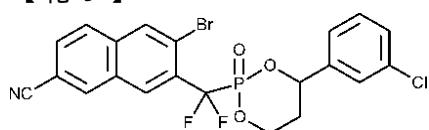
以下の例は本発明を例示するために提供され、いかなる方法においても本発明を制限するものとして解釈されるべきではない。本発明の範囲は添付の請求の範囲によって規定される。

【0167】

例1

【0168】

【化9】



【0169】

ジクロロエタン (10mL) 中の [(3-プロモ-7-シアノ-2-ナフチル)(ジフルオロ)メチル] ホスホン酸 (0.83ミリモル) 溶液に、DMF [0.08 mmol (ミリモル)] および塩化オキサリル (6.6mmol) を加えた。混合物を1.5時間、55℃に加熱し、次いで、濃縮した。残留物をジクロロエタン (10mL) において溶解させ、およびピリジン (1.7mmol) を添加した。得られる溶液を、カニューレを介して、1,2-ジクロロエタン (10mL) 中の1-(3-クロロフェニル)-1,3-プロパンジオール (0.83ミリモル) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5ミリモル) の-78℃溶液に移した。混合物を、室温まで温め、そして1.5時間攪拌し、次いで、飽和NH4Cl水溶液でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機相を、ブラインで洗浄し、Na2SO4により乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによっての精製は、望ましい化合物の0.10ミリモルを与えた。

¹H NMR (400MHz, d₆-アセトン) 8.68 (m, 1H)、8.50 (m, 2H)、8.18 (m, 1H)、7.93 (m, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.5-7.4 (m, 3H)、6.12 (m, 1H)、5.0 (m, 1H)、4.75 (m, 1H)、2.57 (m, 1H)、2.46 (m, 1H)。

【0170】

10

20

30

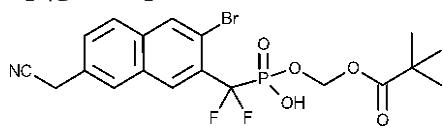
40

50

例2

【0 1 7 1】

【化10】



【0 1 7 2】

DMF (2.8mL) 中の [3-プロモ-7-(シアノメチル)-2-ナフチル](ジフルオロメチル)ホスホン酸 (0.33ミリモル) の溶液に、クロロメチルピバラート (0.83ミリモル) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.5ミリモル) を加えた。混合物を、一晩60 に加熱し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機相を、ブライン (3 ×) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (2 %のHOAc/ EtOAc) による精製は、望ましい化合物の0.10ミリモルを与えた。

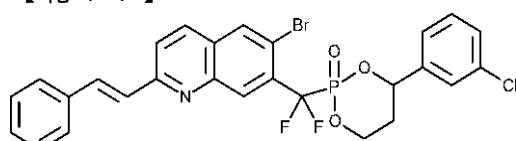
¹H NMR (400MHz, d₆-のアセトン) 8.60 (m, 1H)、8.17 (m, 1H)、7.96 (m, 1H)、7.84 (m, 1H)、7.56 (m, 1H)、5.68 (d, 2H)、4.10 (s, 2H)、1.14 (s, 9H)。

【0 1 7 3】

例3

【0 1 7 4】

【化11】



【0 1 7 5】

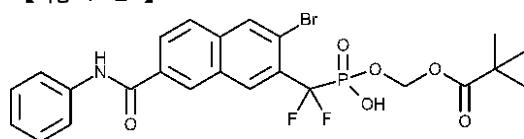
例1に記載のものと同じ方法であるが、しかし、[(6-プロモ-2-スチリルキノリン(styrylquinolin)-7-イル)(ジフルオロ)メチル]ホスホン酸をはじめとして、望ましい化合物を取得した。

【0 1 7 6】

例4

【0 1 7 7】

【化12】



【0 1 7 8】

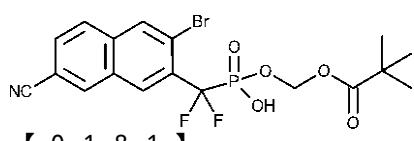
例2について記載したのと同じ手順を使用するが、[{2-[(フェニルアミノ)カルボニル]-6-プロモキノリン-7-イル}(ジフルオロ)メチル]ホスホン酸から始め、望ましい化合物を取得した。

【0 1 7 9】

例5

【0 1 8 0】

【化13】



【0 1 8 1】

例2について記載した同じ方法を用いるが、しかし[(3-プロモ-6-シアノ-2-ナフチル)(ジフルオロ)メチル]ホスホン酸から始め、望ましい化合物を取得した。

【0 1 8 2】

10

20

30

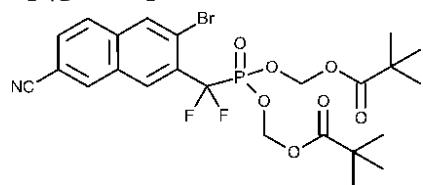
40

50

例6

【0 1 8 3】

【化14】



【0 1 8 4】

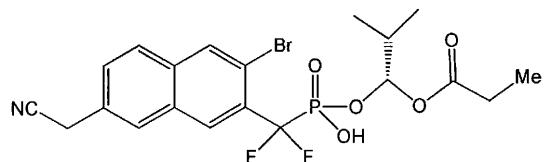
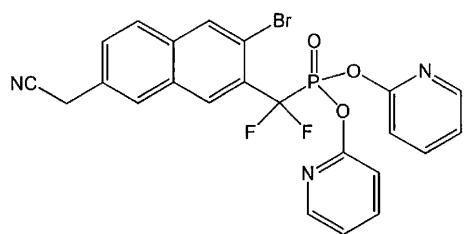
例5と同じ手順を使用するが、クロロメチルピバロラート (chloromethylpivalolate) 10 の3当量を使用して、そして一晩55°で搅拌し、望ましい生成物を取得した。

【0 1 8 5】

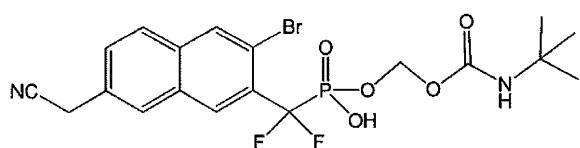
構造式(I)の以下の追加の化合物は、上述の方法を用いて調製される。

【0 1 8 6】

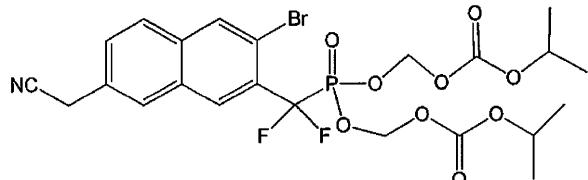
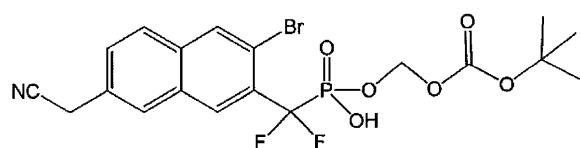
【化15】



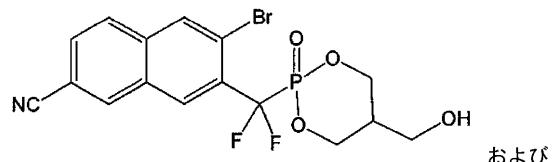
10



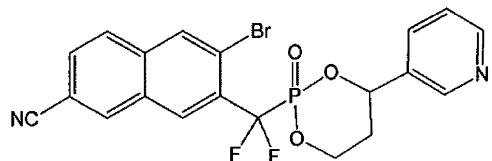
20



30



および



40

【0187】

例7

【0188】

薬物動態データ：

【0189】

以下の化合物は、マウスまたはラットのいずれかに経口投与し、そして血液試料を対応するホスホン酸PTP-1Bインヒビターについて分析し、プロドラッグがインビボで活性インヒビターに変換されることが示された。

50

【0190】

【表5】

例	テスト種	投与用量	活性ホスホン酸の暴露 (Cmax)
1	マウス	5 mg/kg PO	1 μ M
2	ラット	5 mg/kg PO	14 μ M
2	マウス	5 mg/kg PO	7 μ M
4	マウス	5 mg/kg PO	3 μ M
5	マウス	5 mg/kg PO	2.9 μ M
6	マウス	5 mg/kg PO	3.3 μ M
6	ラット	5 mg/kg PO	1.1 μ M

【0191】

例8

【0192】

oGTTアッセイにおける有効性：

【0193】

例2の化合物をeDIOマウスに経口投与した。

【0194】

試薬上の調剤物の例

【0195】

本発明の化合物の経口組成物の特定の具体化として、例の任意のものの化合物の50mgを、サイズ0のハードゼラチンカプセルを満たすように580ないし590mgの合計量を提供するために、十分に微粉化した乳糖と共に、製剤化する。

【0196】

経口製薬組成物の第二の具体的な実施形態として、100mgの効能の錠剤を、例の任意のものの100mg、268mgの微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムの20mg、およびステアリン酸マグネシウムの4mgから構成する。活性な、微結晶性セルロース、およびクロスカルメロースを最初にブレンド(配合)する。次いで、混合物を、ステアリン酸マグネシウムで潤滑し、そして錠剤に圧縮する。

【0197】

本発明を、その特定の実施形態を参照して説明し、および例示したが、その一方で当業者は、様々な変化、修飾、および置換が本発明の精神および範囲から離れることなくなされうることを理解するであろう。たとえば、好適な用量以外の有効な投与量は、ここで上述したように、特定の症状について処置される人間の応答性での変動の結果として適用可能である。同様に、観察される薬理学的反応は、選定された特定の活性化合物に従い、またはそれに応じて変化しえ、または製薬上の担体が存在するかどうか、ならびに調剤物の種類および使用される投与様式、および結果におけるそのような予想される変動または差異が本発明の目的および実践に従って考えられる。本発明は、以下に続く請求の範囲によってだけ制限され、そしてそのような請求の範囲は妥当な限り広く解釈されることが意図されている。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2013/000364																				
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07F 9/40</i> (2006.01), <i>A61K 31/662</i> (2006.01), <i>A61K 31/665</i> (2006.01), <i>A61P 3/00</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>C07F 9/6571</i> (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																						
<p>B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>C07F 9/40, A61K 31/662, A61K 31/665, A61P 3/00, A61P 35/00, C07F 9/6571</i></p>																						
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched n/a</p>																						
<p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Databases: STN, Total Patent, Intellect, ScienceDirect, American Chemical Society publication search, Wiley online library, PubMed, Highwire by Stanford University, and Google Scholar. keywords: protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors, PTP1B, PTP1B and phosphonate, fused aromatic phosphonates, difluoromethylenephosphonate</p>																						
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO2008/089581 (COLUCCI, J et al.) 31 July 2008 (31-07-2008) whole document</td> <td>1, 2, 10-13, and 17-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>“Discovery of [(3-bromo-7-cyano-2-naphthyl)(difluoro)-methyl]phosphonic acid, a potent and orally active small molecule PTP1B inhibitor”. Han, Y et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 2008, <i>18</i>, 3200-3205 whole document</td> <td>1, 2, 10-13, and 17-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>“Residues Distant from the Active Site Influence Protein-tyrosine Phosphatase 1B Inhibitor Binding”. Montalibet, J et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i> 2006, <i>281</i>, 5258-5266 whole document</td> <td>1, 2, 10-13, and 17-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>“Discovery of Orally Active, Potent, and Selective Benzotriazole-Based PTP1B inhibitors”. Patel, D et al. <i>ChemMedChem</i>. 2011, <i>6</i>, 1011-1016 whole document</td> <td>1, 2, 10-13, and 17-19</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO2008/089581 (COLUCCI, J et al.) 31 July 2008 (31-07-2008) whole document	1, 2, 10-13, and 17-19	X	“Discovery of [(3-bromo-7-cyano-2-naphthyl)(difluoro)-methyl]phosphonic acid, a potent and orally active small molecule PTP1B inhibitor”. Han, Y et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 2008 , <i>18</i> , 3200-3205 whole document	1, 2, 10-13, and 17-19	X	“Residues Distant from the Active Site Influence Protein-tyrosine Phosphatase 1B Inhibitor Binding”. Montalibet, J et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i> 2006 , <i>281</i> , 5258-5266 whole document	1, 2, 10-13, and 17-19	X	“Discovery of Orally Active, Potent, and Selective Benzotriazole-Based PTP1B inhibitors”. Patel, D et al. <i>ChemMedChem</i> . 2011 , <i>6</i> , 1011-1016 whole document	1, 2, 10-13, and 17-19					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
X	WO2008/089581 (COLUCCI, J et al.) 31 July 2008 (31-07-2008) whole document	1, 2, 10-13, and 17-19																				
X	“Discovery of [(3-bromo-7-cyano-2-naphthyl)(difluoro)-methyl]phosphonic acid, a potent and orally active small molecule PTP1B inhibitor”. Han, Y et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 2008 , <i>18</i> , 3200-3205 whole document	1, 2, 10-13, and 17-19																				
X	“Residues Distant from the Active Site Influence Protein-tyrosine Phosphatase 1B Inhibitor Binding”. Montalibet, J et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i> 2006 , <i>281</i> , 5258-5266 whole document	1, 2, 10-13, and 17-19																				
X	“Discovery of Orally Active, Potent, and Selective Benzotriazole-Based PTP1B inhibitors”. Patel, D et al. <i>ChemMedChem</i> . 2011 , <i>6</i> , 1011-1016 whole document	1, 2, 10-13, and 17-19																				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<table> <tr> <td>“*”</td> <td>Special categories of cited documents :</td> </tr> <tr> <td>“A”</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> </tr> <tr> <td>“B”</td> <td>earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> </tr> <tr> <td>“L”</td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>“O”</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> </tr> <tr> <td>“P”</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> </tr> <tr> <td>“T”</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>“X”</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>“Y”</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>“&”</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> </table>			“*”	Special categories of cited documents :	“A”	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“B”	earlier application or patent but published on or after the international filing date	“L”	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“O”	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“P”	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	“T”	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	“X”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	“Y”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	“&”	document member of the same patent family
“*”	Special categories of cited documents :																					
“A”	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance																					
“B”	earlier application or patent but published on or after the international filing date																					
“L”	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)																					
“O”	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																					
“P”	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
“T”	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																					
“X”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																					
“Y”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																					
“&”	document member of the same patent family																					
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report																					
14 June 2013 (14-06-2013)	26 July 2013 (26-07-2013)																					
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476	Authorized officer Wendy Young (819) 934-0477																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2013/000364

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	“Recent Advances in the Discovery of Competitive Protein Tyrosine Phosphatase 1B inhibitors for the Treatment of Diabetes, Obesity and Cancer”. Combs, AP. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> 2010 , <i>53</i> , 2333-2344 whole document	1-19
A	“Discovery of potent, selective and orally bioavailable triaryl-sulfonamide based PTP1B inhibitors”. Patel, D et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 6 December 2011 on-line, 1111-1117 whole document	1-19
A	“Structure-based Design and Synthesis of Small Molecule Protein-Tyrosine Phosphatase 1B inhibitors”. Yao, Z-J et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> 1998 , <i>6</i> , 1799-1810 whole document	1-19
A	“The difluoromethylenephosphonothioic acid group as a phosphate surrogate for obtaining PTP-1B inhibitors. Transformation of difluoromethylenephosphonic acids into difluoromethylenephosphonothioic acids”. Murano, T et al. <i>ARKIVOC</i> 2003 (viii) 256-266 whole document	1-19
A	“Synthesis of a difluorophosphonomethyl-containing Phosphatase Inhibitor Designed from the X-ray Structure of a PTP1B-Bound Ligand”. Ye, B et al. <i>Tetrahedron</i> 1996 , <i>52</i> (30), 9963-9970 whole document	1-19
A	“Structural Basis for Inhibition of the Protein Tyrosine phosphatase 1B by Phosphotyrosine Peptide Mimetics”. Groves, MR et al. <i>Biochemistry</i> 1998 , <i>37</i> , 17773-17783 whole document	1-19
A	“Small Molecule Interactions with Protein-Tyrosine Phosphatase PTP1B and Their use in Inhibitor Design”. Burke, TR et al. <i>Biochemistry</i> 1996 , <i>35</i> , 15989-15996 whole document	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2013/000364

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2008089581A1	31 July 2008 (31-07-2008)	AU2008209296A1 AU2008209296B2 BRPI0806789A2 CA2675142A1 CN102317296A EP2114971A1 EP2114971A4 IL199742D0 JP2010516715A MX2009007911A NZ578296A RU2009132092A RU2462469C2 US2010022477A1 US8168815B2 US2012178679A1 ZA200904679A	31 July 2008 (31-07-2008) 20 December 2012 (20-12-2012) 13 September 2011 (13-09-2011) 31 July 2008 (31-07-2008) 11 January 2012 (11-01-2012) 11 November 2009 (11-11-2009) 06 July 2011 (06-07-2011) 15 April 2010 (15-04-2010) 20 May 2010 (20-05-2010) 31 July 2009 (31-07-2009) 27 July 2012 (27-07-2012) 10 March 2011 (10-03-2011) 27 September 2012 (27-09-2012) 28 January 2010 (28-01-2010) 01 May 2012 (01-05-2012) 12 July 2012 (12-07-2012) 28 April 2010 (28-04-2010)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 F 9/58 (2006.01)	C 0 7 F 9/40	D
	C 0 7 F 9/58	B

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 ミシェル テリアン
カナダ国 ケベック エイチ7アール 4アール2 ラヴァル アベニュー 21 944
(72)発明者 イブ ルブラン
カナダ国 ケベック エイチ9ジェイ 3ワイ3 キルクラン ラフォール ストリート 8
(72)発明者 ヨンシン ハン
カナダ国 ケベック エイチ2エックス 2イー1 モントリオール デュロシェ 3470 アパートメント 303
F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA34 DA35 DA38 MA02 MA05 NA14 ZA70
ZB26 ZC33 ZC35
4H050 AA01 AA03 AB27