

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年12月20日(20.12.2012)

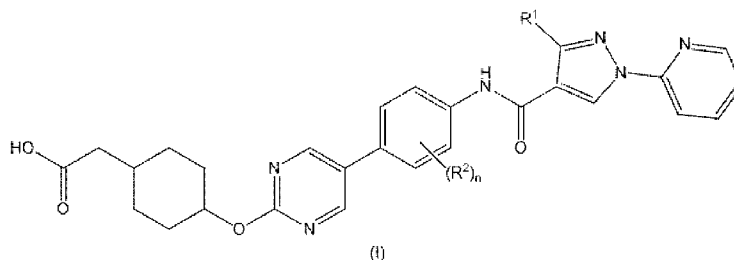


(10) 国際公開番号
WO 2012/173219 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *A61P 27/12* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/065315
- (22) 国際出願日: 2012年6月15日(15.06.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願 2011-134874 2011年6月17日(17.06.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 宇都 芳一 (UTO, Yoshikazu), 鈴木 敬子 (SUZUKI, Keiko), 上野 悠子 (UENO, Yuko), 北澤 隆之 (KITAZAWA, Takayuki).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: NOVEL BIARYL ETHER DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規ビアリアルエーテル誘導体



(57) Abstract: The present invention relates to a compound having an excellent DGAT inhibitory activity and an excellent antifeed-ing activity or a pharmacologically acceptable salt thereof. A compound represented by general formula (I) [wherein R¹ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group or a C₃-C₆ cycloalkyl group; R²'s independently represent a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group or a hydroxy group; and n represents an integer of 0 to 2] or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、優れたDGAT阻害作用及び摂食抑制作用を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。一般式(I) [式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基又はC₃-C₆シクロアルキル基; R²は、独立して、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基又はヒドロキシ基; nは、0乃至2の整数]で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

WO 2012/173219 A1

明 細 書

発明の名称：新規ピアリールエーテル誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、優れたアシルコエンザイム A：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ (Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase、以下、D G A Tともいう) 阻害作用及び優れた摂食抑制作用を有する特定の化学構造を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 肥満は、消費エネルギーに比較して摂取エネルギーが過剰な状態が持続することにより、脂肪細胞において中性脂肪 (トリアシルグリセロールまたはトリグリセライド、以下、T Gともいう) が蓄積し、その結果として体重が標準体重に比較して著しく増加した状態である (非特許文献 1)。肥満は、高脂血症、高 T G 血症、糖尿病、高血圧症、動脈硬化症などの生活習慣病、脳血管障害、冠動脈疾患、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、胆石症などをもたらし、肥満のうちこれらの合併症を有するもの、あるいは将来これらの合併症を生じる可能性があるものは、肥満症と定義され、一つの疾患として扱われている。

[0003] 動物および植物は、脂質を不溶性の T G として蓄え、必要に応じて、T G を分解してエネルギーを産生する。食事により摂取された T G は、小腸内腔で胆汁酸および膵リパーゼの作用により、遊離脂肪酸およびモノアシルグリセロールに分解される。遊離脂肪酸、モノアシルグリセロールおよび胆汁酸からなるミセルは、小腸上皮細胞に吸収され、小胞体でアシルコエンザイム A 合成酵素 (以下、A C S という)、アシルコエンザイム A：モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼおよび D G A T の作用により、新たに T G が合成される。T G は、リン脂質、コレステロールおよびアポリポタンパクと組み合わされて、キロミクロンとして胃腸のリンパ管に分泌される。さらに、T G は、リンパ主管を経て血中に分泌され、末梢に運ばれて利用さ

れる。一方、脂肪組織においても、グリセロール3-リン酸および遊離脂肪酸からACS、グリセロール3-リン酸アシルトランスフェラーゼ、リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼおよびDGATの作用により、TGが合成される（非特許文献2）。このように過剰に摂取されたTGは、脂肪組織に蓄積され、その結果として肥満が生じる。

[0004] DGATは、細胞内の小胞体に存在する酵素であり、TG合成経路の最も重要な最終ステップの反応、すなわちアシルコエンザイムAのアシル基を1, 2-ジアシルグリセロールの3位へ転移する反応を触媒する酵素である（非特許文献3乃至5）。DGATには、2種類のアイソザイムDGAT1（非特許文献6）およびDGAT2（非特許文献7）が存在することが報告されている。DGAT1は小腸および脂肪組織に、DGAT2は肝臓および脂肪組織にそれぞれ高発現していることから、DGAT1は主として小腸からの脂肪吸収および脂肪組織での脂肪蓄積に、DGAT2は肝臓でのTG合成もしくはVLDL（very low density lipoproteins）分泌、および脂肪組織での脂肪蓄積に関与していると考えられている。DGAT1およびDGAT2の役割の違いはまだ詳細には明らかにされていないが、DGATと肥満、脂質代謝、糖代謝などとの関連性が示唆されている（非特許文献8）。DGATは、消化管上皮細胞および脂肪組織におけるTG合成の鍵酵素であり、DGATを阻害する薬剤は、TG合成を抑制することにより、消化管における脂肪吸収および脂肪組織における脂肪蓄積を抑制し、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、または、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、高血圧症、動脈硬化症、脳血管障害、もしくは、冠動脈疾患などの治療剤もしくは予防剤として有用であると期待される（非特許文献9乃至13）。

[0005] 食欲抑制薬は、直接あるいは間接的に食欲制御系を調節するものであるが、その作用メカニズムは中枢性と末梢性に大別される。中枢性に作用する食

欲抑制薬は摂食中枢及び満腹中枢の存在する視床下部神経系や同神経系を調節する脳内モノアミン神経系に作用して食欲を直接的に抑制する。一方、末梢性に作用する食欲抑制薬は食事による栄養摂取や余剰エネルギーの蓄積状態を、感知し伝達する機構に作用して間接的に食欲を抑制する。

[0006] 近年、食物の消化・吸収と密接に関連して分泌される消化管ホルモン（CCK、GLP-1、PYYなど）（非特許文献14）や、エネルギー蓄積量（脂肪量）に応じて脂肪細胞から分泌されるレプチン（非特許文献15）などが、ホルモン性あるいは神経性に末梢から中枢へ食欲を調節するシグナルを伝えるメカニズムが明らかになってきている。これら末梢性シグナルに関連する新しい食欲抑制薬はより効果的で副作用の少ない肥満症治療薬になることが期待されている。

[0007] DGA T阻害作用を有する化合物として、特許文献1には、4-(5-カルボキサアミド-2,3'-ビピリジン-6'-イルオキシ)シクロヘキサンカルボン酸を有する化合物が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：WO2011/031628号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献1：板垣英二、「STEP代謝・内分泌」、海馬書房、第1版、1998年、p.105

非特許文献2：Coleman, R., Bell, R., J. Biol. Chem., 1976年, 第251巻, p.4537-4543

非特許文献3：Coleman, R., Methods in Enzymology, 1992年, 第209巻, p.98-104

非特許文献4：Lehner, R., Kuksis, A., Prog. Lipid Res., 1996年, 第35巻, p.169-201

非特許文献5：R. Bell., Ann. Rev. Biochem., 1980年, 第49巻, p.459-487

非特許文献6：Cases, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1998年,

第95巻, p.13018-13023

非特許文献7: Cases, S. et al., J. Biol. Chem., 2001年, 第276巻, p.38870-38876

非特許文献8: Coleman, R.A., Lee, D.P., Progress in Lipid Research, 2004年, 第43巻, p.134-176

非特許文献9: Smith, S. J. et al., Nat. Genet., 2000年, 第25巻, p.87-90

非特許文献10: Chen, H. C., J. Clin. Invest., 2002年, 第109巻, p.1049-1055

非特許文献11: Buhman, K. K., J. Biol. Chem., 2002年, 第277巻, p.25474-25479

非特許文献12: Gaziano, J., et al., Circulation, 1997年, 第96巻, p.2520-2525

非特許文献13: Yamaguchi, K. et al., Hepatology, 2008年, 第47巻, p.625-635

非特許文献14: Strader, A. D. et al., Gastroenterology, 2005年, 第128巻, p.175-191

非特許文献15: Campfield, L. A. et al., Science, 1995年, 第269巻, p.546-549

発明の概要

発明が解決しようとする課題

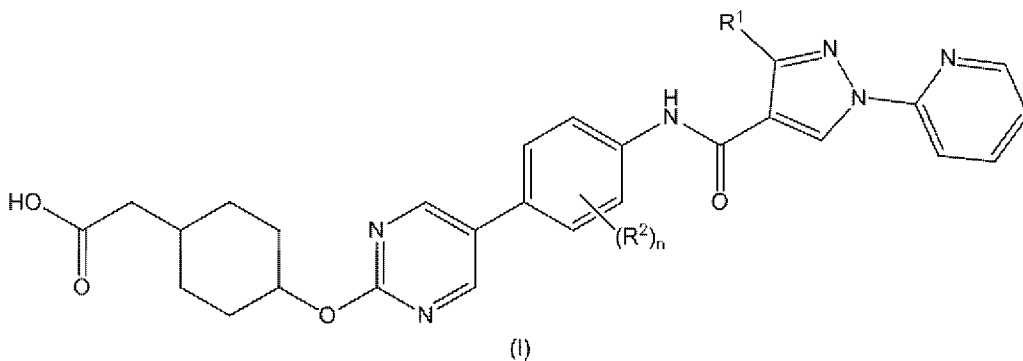
[0010] 発明者らは、D G A T阻害作用及び摂食抑制作用を有する化合物について鋭意研究を行った結果、特定の化学構造を有する化合物が、優れたD G A T阻害作用を有しており、特にD G A T 1に対して高い阻害作用を有することを見出した。また、本発明者らは、この化合物が、優れた摂食抑制作用を有していることを見出した。更に、本発明者らは、この化合物が、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、

糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患及び過食症からなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として、又は肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、及び胆石症からなる群から選ばれる疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明は、(1)一般式(1)

[0012] [化1]



[0013] [式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基を示し、

R^2 は、独立して、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はヒドロキシ基を示し、

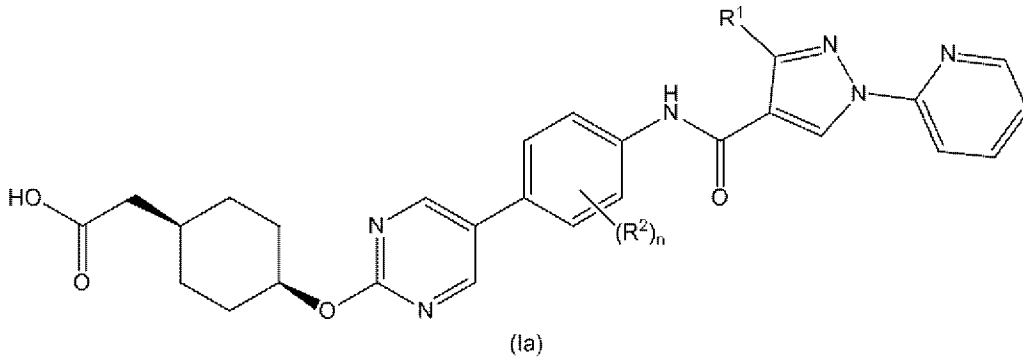
n は、0乃至2の整数を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

[0014] 本発明において、好適には、

(2) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0015] [化2]



[0016] (3) (1)又は(2)において、

R¹が、水素原子、塩素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0017] (4) (1)乃至(3)から選択されるいずれか一項において、

nが、0である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0018] (5) (1)乃至(3)から選択されるいずれか一項において、

nが、1であり、R²が、メチル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0019] (6) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)であり、R¹が、水素原子、塩素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であり、nが、0である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0020] (7) (1)において、

一般式(1)が、一般式(1a)であり、R¹が、水素原子、塩素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であり、nが、1であり、R²が、メチル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0021] (8) (cis-4-{[5-(4-{[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4

-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(4-{[(3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(2-メチル-4-{[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(4-{[(3-エチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(4-{[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(2-メチル-4-{[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸、
もしくは、

(cis-4-{[5-(4-{[(3-クロロ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸
である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0022] (9) (8)に記載してある化合物又はその薬理上許容される塩のうちの化合物。

[0023] (10) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

[0024] (11) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する摂食抑制剤及び／又は食欲抑制剤。

[0025] (12) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

- [0026] (13) 医薬組成物が、アシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する (12) に記載の医薬組成物。
- [0027] (14) 医薬組成物が、摂食抑制作用及び／又は食欲抑制作用を有する (12) に記載の医薬組成物。
- [0028] (15) 医薬組成物が、アシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用により、治療及び／又は予防される疾病の治療及び／又は予防のための (12) に記載の医薬組成物。
- [0029] (16) 医薬組成物が、アシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ活性の亢進に起因する疾病の治療及び／又は予防のための (12) に記載の医薬組成物。
- [0030] (17) 医薬組成物が、アシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害させ、トリグリセライドの合成を阻害し、トリグリセライドの吸収が抑制されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための (12) に記載の医薬組成物。
- [0031] (18) 医薬組成物が、アシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害させ、トリグリセライドの合成が阻害されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための (12) に記載の医薬組成物。
- [0032] (19) 医薬組成物が、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防のための (12) に記載の医薬組成物。
- [0033] (20) 医薬組成物が、肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための (12) に記載の医薬組成物。

- [0034] (21) 医薬組成物が、糖尿病の治療及び／又は予防のための(12)に記載の医薬組成物。
- [0035] (22) 医薬組成物が、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための(12)に記載の医薬組成物。
- [0036] (23) 医薬組成物が、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、動脈硬化症又は高血圧症の治療及び／又は予防のための(12)に記載の医薬組成物。
- [0037] (24) 医薬組成物が、小腸からの脂肪吸収を抑制するための(12)に記載の医薬組成物。
- [0038] (25) 肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防で使用するための、(1)乃至(9)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [0039] (26) 肥満又は肥満症の治療及び／又は予防で使用するための、(1)乃至(9)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [0040] (27) 糖尿病の治療及び／又は予防で使用するための、(1)乃至(9)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容さ

れる塩。

- [0041] (28) 医薬組成物を製造するための、(1)乃至(9)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。
- [0042] (29) 医薬組成物がアシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害するための医薬組成物である(28)に記載の使用。
- [0043] (30) 医薬組成物が摂食及び／又は食欲を抑制するための医薬組成物である(28)に記載の使用。
- [0044] (31) 医薬組成物が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(28)に記載の使用。
- [0045] (32) 医薬組成物が肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(28)に記載の使用。
- [0046] (33) 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(28)に記載の使用。
- [0047] (34) 医薬組成物が肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である(28)に記載の使用。
- [0048] (35) 医薬組成物が肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血

症、糖尿病、動脈硬化症又は高血圧症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である（２８）に記載の使用。

[0049] （３６） 医薬組成物が小腸からの脂肪吸収を抑制するための医薬組成物である（２８）に記載の使用。

[0050] （３７） （１）乃至（９）から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するアシルコエンザイム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害方法。

[0051] （３８） （１）乃至（９）から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する摂食抑制及び／又は食欲抑制方法。

[0052] （３９） （１）乃至（９）から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予防方法。

[0053] （４０） 疾病が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症である（３９）に記載の方法。

[0054] （４１） 疾病が肥満又は肥満症である（３９）に記載の方法。

[0055] （４２） 疾病が糖尿病である（３９）に記載の方法。

[0056] （４３） 疾病が肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節

症、痛風又は胆石症である（39）に記載の方法。

[0057] (44) 疾病が肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、動脈硬化症又は高血圧症である（39）に記載の方法。

[0058] (45) (1)乃至(9)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する小腸からの脂肪吸収を抑制する方法。

[0059] (46) 温血動物がヒトである（37）乃至（45）から選択されるいずれか一項に記載の方法である。

[0060] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、より好適には、塩素原子である。

[0061] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル又は4-メチルペンチル基である。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基（ C_1-C_4 アルキル基）であり、より好適には、メチル基又はエチル基（ C_1-C_2 アルキル基）であり、更により好適には、メチル基である。

[0062] 本発明において、「 C_1-C_6 アルコキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基である。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ又はヘキシルオキシ基である。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基（ C_1-C_4 アルコキシ基）であり、より好適には、メトキシ基又はエトキシ基（ C_1-C_2 アルコキシ基）であり、更により好適には、メトキシ基である。

[0063] 本発明において、「 C_3-C_6 シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、

シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、好適には、シクロプロピル基である。

[0064] 本発明において、好適な一般式 (I) は、一般式 (I a) である。

[0065] 本発明において、好適な R¹ は、水素原子、塩素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基である。

[0066] 本発明において、好適な R² は、メチル基である。

[0067] 本発明において、好適な n は、0 である。

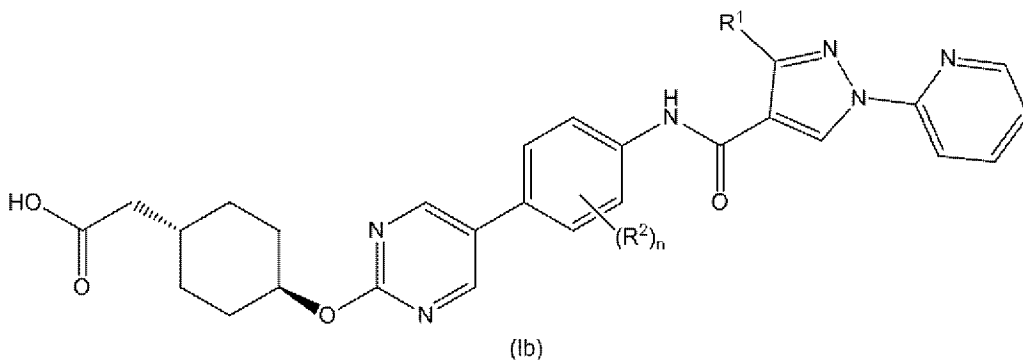
[0068] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、全ての異性体 (ジアステレオ異性体、光学異性体、回轉異性体等) を有する。

[0069] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式 (I) で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0070] 上記のような立体異性体は、光学活性な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常的光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

[0071] 一般式 (I a) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、一般式 (I b) で表される化合物又はその薬理上許容される塩より好適である。

[0072] [化3]



[0073] 本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素 (^2H)、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) 又は炭素-14 (^{14}C) などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) 又は炭素-14 (^{14}C) などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0074] 「その薬理上許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式(1)で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、酸性の基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができる。

[0075] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなアルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0076] 一方、酸性基に基づく塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリ

エチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0077] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0078] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

発明の効果

[0079] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたDGA T阻害作用及び摂食抑制作用を有しており、温血動物（好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む）における下記の疾患：肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患及び過食症からなる群から選ばれる疾患、又は肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節

症、痛風、及び胆石症からなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。また、本発明により提供される一般式 (I) で表される新規な化合物またはその薬理上許容される塩は、優れた D G A T 阻害作用を有しており、温血動物（好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む）における上記の疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。好適には、上記の疾患の治療のための医薬として用いることができる。

発明を実施するための形態

[0080] 本発明の一般式 (I) で表される化合物は、以下に記載する A 法及び B 法に従って製造することができる。

[0081] 下記 A 法及び B 法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロイン、シクロヘキサンのような炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのよ

うなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、2, 6-ルチジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)、ピペリジンのようなアミン類；水；及び、これらの混合溶媒からなる。

[0082] 下記A法及びB法の各工程の反応において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウム、酢酸セシウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-t-ブトキシド、カリウム-t-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ピロリジノピリ

ジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類；n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類；又は、プロリンのようなアミノ酸である。

[0083] 下記A法及びB法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

[0084] 下記A法及びB法の各工程の反応において、反応終了後、各目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

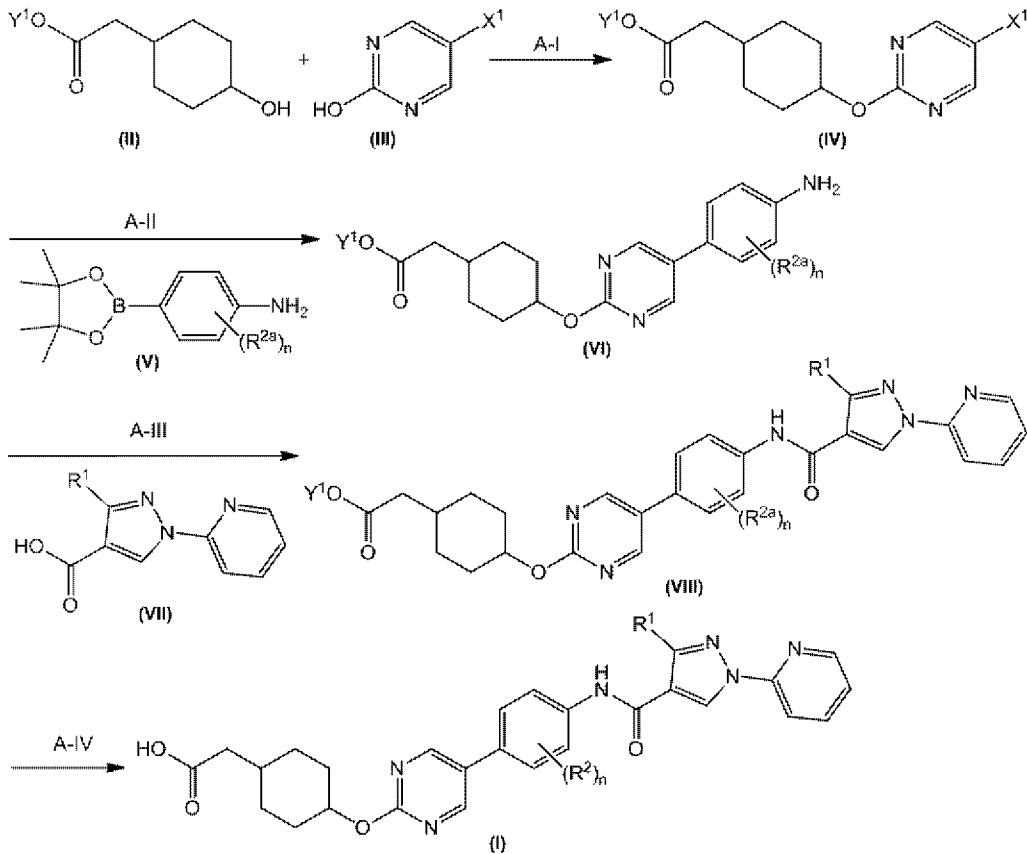
[0085] 下記A法及びB法の各工程の反応において、R¹、R²及びnは、前述したものと同意義を示す。X¹及びX²は、ハロゲン原子（好適には、臭素原子又はヨウ素原子であり、より好適には、臭素原子である。）を示し、Y¹及びY²は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシ基の保護基（好適には、C₁-C₆アルキル基又はアラルキル基である。Y¹においては、より好適には、

メチル基であり、 Y^2 においては、より好適には、エチル基である。)を示す。 R^{2a} は、 R^2 の基に含まれるヒドロキシ基が、保護されてもよいヒドロキシ基である他、 R^2 の基の定義における基と同様の基を示す。

[0086] A法は、一般式(1)で表される化合物を製造する方法である。

(A法)

[0087] [化4]



[0088] A-I工程

本工程は、溶媒中、光延試薬の存在下、一般式(11)で表される化合物を、一般式(111)で表される化合物と反応させることにより、一般式(1V)で表される化合物を製造する工程である。

[0089] 本工程において使用される一般式(11)で表される化合物及び一般式(111)で表される化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0090] 本工程において使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類又はエー

テル類であり、より好適には、トルエン又はテトラヒドロフランである。

[0091] 本工程において使用される光延試薬は、好適には、アゾジカルボン酸ジエステル又は（シアノメチレン）ホスホラン試薬であり、より好適には、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）又は（シアノメチレン）トリブチルホスホラン（CMBP）である。

[0092] 本工程における反応温度は、通常、 -20°C 乃至 180°C であり、好適には、 0°C 乃至 120°C である。

[0093] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には、2時間乃至24時間である。

[0094] A-11工程

本工程は、溶媒中、パラジウム触媒及び塩基の存在下、一般式（IV）で表される化合物を、一般式（V）で表される化合物と反応させることにより、一般式（VI）で表される化合物を製造する工程である。

[0095] 本工程において使用される一般式（V）で表される化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0096] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又はアミド類と水の混合溶媒であり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はN,N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒である。

[0097] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、パラジウム-活性炭素、酢酸パラジウム（II）、トリフルオロ酢酸パラジウム（II）、パラジウム黒、臭化パラジウム（II）、塩化パラジウム（II）、沃化パラジウム（II）、シアン化パラジウム（II）、硝酸パラジウム（II）、酸化パラジウム（II）、硫酸パラジウム（II）、ジクロロビス（アセトニトリル）パラジウム（II）、ジクロロビス（ベンゾニトリル）パラジウム（II）、ジクロロ（1,5-シクロオクタジエン）パラジウム（II）、アセチルアセトンパラジウム（II）、硫化パラジウム（II）、[1,1'-ビス（ジフ

フェニルホスフィノ) フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(アセトニトリル)パラジウム(II)テトラフルオロボレート又は塩化アリールパラジウムダイマーのような2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒であり、好適には、0価のパラジウム触媒であり、より好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。

[0098] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

[0099] 本工程における反応温度は、通常、20℃乃至180℃であり、好適には、60℃乃至120℃である。

[0100] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には、2時間乃至24時間である。

[0101] A-III工程

本工程は、溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)、一般式(VI)で表される化合物を、一般式(VII)で表される化合物と反応させることにより、一般式(VIII)で表される化合物を製造する工程である。

[0102] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N,N-ジメチルアセトアミドである。

[0103] 本工程において使用される縮合剤は、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルエステルトリフェニルホスフィンのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステルトリフェニルホスフィン類; N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)のようなカルボジイミド誘導体; 2-クロル-1-メチルピリジニウムヨードのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類; ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)のようなジアリールホスホリルアジド類; ジエチルホスホリルクロリドのようなホスホリルクロリド類; N,N'-カルボジイミダゾール(CDI)のようなイミ

ダゾール誘導体；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、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ェート（HATU）、（1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBOP）のようなベンゾトリアゾール誘導体であり、好適には、ベンゾトリアゾール誘導体であり、より好適には、BOPである。

[0104] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0105] 本工程における反応温度は、通常、-20℃乃至160℃で行われ、好適には、0℃乃至100℃である。

[0106] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至120時間であり、好適には、1時間乃至24時間である。

[0107] A-I V工程

本工程は、既知の方法（例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”（Theodora W. Greene、Peter G. M. Wuts著、1999年、Wiley-Interscience Publication発行）等に記載の方法）に準じて行われる。例えば、Y¹がC₁-C₆アルキル基の場合を下記に示す。

[0108] 本工程は、溶媒中、一般式（V I I I）で表される化合物を、塩基と反応させた後、所望によりR^{2a}におけるヒドロキシ基の保護基を除去することにより、一般式（I）で表される化合物を製造する工程である。

[0109] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又はアルコール類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はメタノールである。

[0110] 本工程において使用される塩基は、好適には、四級アンモニウム塩類であり、より好適には、水酸化テトラブチルアンモニウムである。

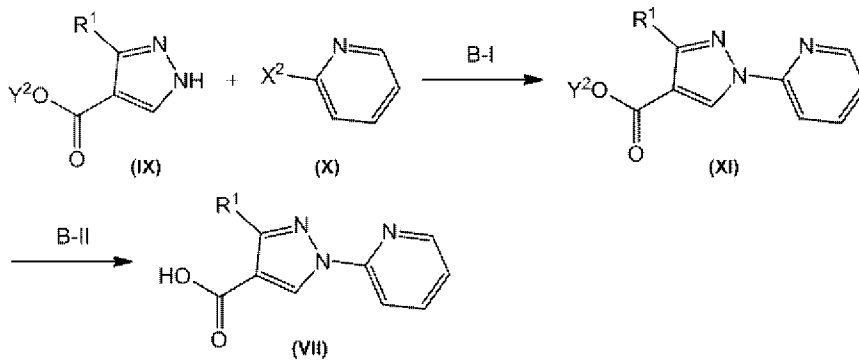
[0111] 本工程における反応温度は、通常、0℃乃至150℃であり、好適には20℃乃至100℃である。

[0112] 本反応における反応時間は、通常、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

[0113] B法は、前記A法のA-III工程で用いる一般式(VII)で表される化合物を製造する方法である。

(B法)

[0114] [化5]



[0115] B-I工程

本工程は、溶媒中、銅触媒、塩基及びリガンドの存在下、一般式(IX)で表される化合物を、一般式(X)で表される化合物と反応させることにより、一般式(XI)で表される化合物を製造する工程である。

[0116] 本工程において使用される一般式(IX)で表される化合物及び一般式(X)で表される化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0117] 本工程において使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

[0118] 本工程において使用される銅触媒は、0価の銅やその錯体；塩化銅(I)、臭化銅(I)、沃化銅(I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)のような1価の銅塩；又は、臭化銅(II)、酢酸銅(II)、硫酸銅(II)のような2価の銅塩であり、好適には、1価の銅塩であり、より好適には、沃化銅(I)である。

[0119] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

- [0120] 本工程において使用されるリガンドは、例えば、アミン化合物であり、好適には、ジアミン類であり、より好適には、1, 2-ジ(メチルアミノ)シクロヘキサンである。
- [0121] 本工程における反応温度は、通常、0℃乃至200℃であり、好適には、80℃乃至130℃である。
- [0122] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には、2時間乃至48時間である。
- [0123] B-I-I工程
本工程は、既知の方法（例えば、”Protective Groups in Organic Synthesis” (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、1999年、Wiley-Interscience Publication発行)等に記載の方法) に準じて行われる。例えば、Y²がC₁-C₆アルキル基の場合を下記に示す。
- [0124] 本工程は、溶媒中、一般式(X I)で表される化合物を、塩基と反応させることにより、一般式(V I I)で表される化合物を製造する工程である。
- [0125] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、水又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、テトラヒドロフラン、エタノール及び水の混合溶媒である。
- [0126] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、より好適には、水酸化ナトリウムである。
- [0127] 本工程における反応温度は、通常、0℃乃至150℃であり、好適には20℃乃至100℃である。
- [0128] 本反応における反応時間は、通常、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。
- [0129] 上記において、R^{2a}の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、有機合成化学で一般的に用いられる保護基を示す（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999年) 参照）。

[0130] 上記において、 R^{2a} の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、ホルミル基、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、バレリルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのようなアルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「アルキルカルボニル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリアルカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリアルカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのようなアルキル化アリアルカルボニル基、4-アニソイルのようなアルコキシ化アリアルカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリアルカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのようなアルコキシカルボニル化アリアルカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリアル化アリアルカルボニル基等の「アリアルカルボニル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリアルキルシリル基で置換されたアルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピ

ルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリアルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなアルキルジアリールシリル又はジアルキルアリールシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのようなアルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのようなアルコキシアルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのようなアルコキシエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換されたアルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような(アルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基)で置換されたアルキル基等の「アラルキル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個のアルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、シリル基又はアラルキル基である。

- [0131] 保護・脱保護が必要な工程は、既知の方法（例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”（Theodora W. Greene、Peter G. M. Wuts著、1999年、Wiley-Interscience Publication発行）等に記載の方法）に準じて行われる。
- [0132] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。
- [0133] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

- [0134] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。
- [0135] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げることができる。
- [0136] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、殺菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。
- [0137] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。
- [0138] 上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。
- [0139] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0140] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0141] 実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck)社製のシリカゲル60F₂₅₄を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85(230~400メッシュ)、もしくは富士シリシア化学 Chromatorex NH (200 - 350メッシュ)を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、昭光サイエンティフィック社の自動クロマトグラフィー装置 (Purif- α 2 もしくは Purif-espoir2)を適宜使用した。溶出溶媒は各実施例で指定した溶媒を指定された比率で用いた。(もしくは適宜必要に応じて比率を変化させた。)尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg : ミリグラム, g : グラム, mL : ミリリットル, MHz : メガヘルツ。

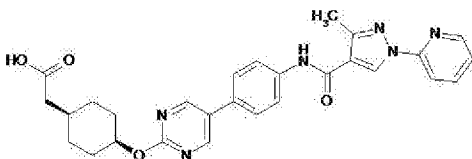
[0142] 以下の実施例において、核磁気共鳴 (以下、¹H NMR)スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。

[0143] 質量分析 (以下、MS)は、ESI (Electron Spray Ionization)法で行った。

[0144] (実施例1)

(cis-4-{[5-(4-{[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0145] [化6]



[0146] (1 a) 3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチ

ルエステル

3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル (7.86 g) のトルエン (100 mL) 溶液に2-ブロモピリジン (5.9 mL)、炭酸カリウム (14.8 g)、ヨウ化銅(I) (486 mg)、そしてN,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (725 mg) を室温で加えた。反応混合物を15時間加熱還流し、室温に冷却し、セライトでろ過し、そして濃縮した。残渣物をクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル 100:0→80:20) で精製し、標記化合物 4.36 g (37%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.97(1H, s), 8.44(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.84(1H, ddd, $J=7.5, 7.5, 2.0\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=8.4, 4.9\text{Hz}$), 4.32(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.57(3H, s), 1.37(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。

[0147] (1 b) 3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例(1 a) で得た化合物 4.36 g のテトラヒドロフラン/エタノール (1:1, 80 mL) 溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液を室温で加えた。反応混合物を24時間攪拌し、水で希釈し、そして1 N塩酸 (40 mL) で中和した。析出した固体をろ取り減圧下乾燥し、標記化合物 3.78 g (99%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=9.07(1H, s), 8.47-8.45(1H, m), 7.99(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.85(1H, ddd, $J=7.2, 7.2, 1.8\text{Hz}$), 7.26-7.24(1H, m), 2.59(3H, s), 1.8-1.4(1H, brs)。

[0148] (1 c) {cis-4-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル} 酢酸メチルエステル

(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) 酢酸メチルエステル (W020091195 34) (2.58 g) と5-ブロモピリミジン-2-オール (1.74 g) のトルエン (30 mL) 溶液にシアノメチレントリブチルホスホラン (CMBP) (3.93 mL) を室温で加えた。反応混合物を120°Cで9時間加熱し、室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、濃縮した。残渣物をクロマトグラフィーで精製し (自動クロマトグラフ

ィー装置、ヘキサン／酢酸エチル 100:0→80:20)、標記化合物 1.67 g (51%) を薄黄色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.51 (2H, s), 5.23-5.18 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.28 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.09-1.89 (3H, m), 1.69-1.43 (6H, m)。

[0149] (1 d) (cis-4-[[5-(4-アミノフェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例(1 c)で得た化合物 (1.67 g)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (1.11 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (295 mg)、そして炭酸カリウム (1.41 g)の1,4-ジオキサン／水 (7:3, 30 mL)溶液を80 °Cで2時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、そして濃縮した。残渣物をクロマトグラフィー (自動クロマトグラフィー装置、ジクロロメタン／酢酸エチル 100:0→85:15)で精製し、標記化合物 1.59 g (92%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.64(2H, s), 7.32(2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.79(2H, d, $J=8.2$ Hz), 5.29(1H, brs), 3.80(2H, brs), 3.68(3H, s), 2.29(2H, d, $J=7.0$ Hz), 2.13-2.09(2H, m), 1.97-1.91(1H, m), 1.72-1.55(6H, m)。

[0150] (1 e) (cis-4-[[5-(4-[[3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例(1 b)で得た化合物 (3.78 g)、実施例(1 d)で得た化合物 (6.35 g)、トリエチルアミン (3.1 mL)及びBOP試薬 (9.05 g)のジメチルアセトアミド溶液 (100 mL)を室温で3日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、更に酢酸エチルと水で希釈した。生成した混合物を攪拌した。析出した固体をろ取り、水と酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥した。標記化合物 6.93 g (71%)をオフホワイト色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)=10.2(1H, s), 9.50(1H, s), 8.91(2H, s), 8.55(1H, dd, $J=4.9$ and 1.8Hz), 8.07-8.03(1H, m), 7.96(1H, d, $J=8.2$ Hz)

, 7.90(2H, d, J=9.0Hz), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.44(1H, dd, J=7.3, 4.9 Hz), 5.24-5.20(1H, m), 3.61(3H, s), 2.53(3H, s), 2.30(2H, d, J=7.0Hz), 1.99-1.92(2H, m), 1.91-1.81(1H, m), 1.72-1.64(2H, m), 1.60-1.54(2H, m), 1.44-1.33(2H, m)。

[0151] (1 f) (cis-4-[[5-(4-[[3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

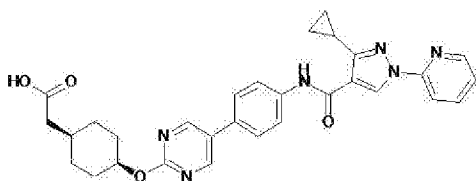
実施例(1 e)で得た化合物(6.93 g)とテトラブチルアンモニウム水溶液(1 mol/L, 27 mL)のジオキサン溶液(70 mL)を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、1 N 塩酸(150 mL)で酸性にした。得られた懸濁液にジイソプロピルエーテルを加え、3時間激しく攪拌した。析出した固体をろ取り、減圧下乾燥した。標記化合物 6.63 g (98%)を白色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)= 10.2(1H, s), 9.50(1H, s), 8.91(2H, s), 8.55(1H, d, J=5.9Hz), 8.05(1H, dd, J=9.8 and 7.9Hz), 7.96(1H, d, J=8.2Hz), 7.90(2H, d, J=9.0Hz), 7.72(2H, d, J=8.6Hz), 7.44(1H, dd, J=7.2 and 4.9Hz), 5.24-5.19(1H, m), 2.53(3H, s), 2.18(2H, d, J=7.1Hz), 1.99-1.92(2H, m), 1.89-1.76(1H, m), 1.71-1.55(4H, m), 1.43-1.35(2H, m).
MS(ESI) m/z: 513 (M + H)⁺.

[0152] (実施例2)

(cis-4-[[5-(4-[[3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0153] [化7]



[0154] (2 a) 3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボ

ン酸

実施例(1 a)と同様の方法で、5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル(500 mg)と2-ブロモピリジン(0.29 mL)から、薄オレンジ色オイルを501 mg得た。この薄オレンジ色オイル(500 mg)を実施例(1 b)と同様の方法で加水分解し、標記化合物164 mg(24%、2工程)を無色固体として得た。

[0155] (2 b) (cis-4-[[5-(4-[[3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

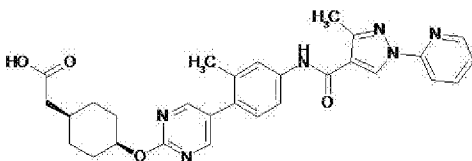
実施例(1 e)と同様の方法で、実施例(2 a)で得た化合物と実施例(1 d)で得た化合物からアミド体 135 mg(93%)を薄黄色アモルファスとして得た。このアミド体(130 mg)を実施例(1 f)と同様の方法で加水分解し、標記化合物 90 mg(72%)を無色固体として得た。

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)=12.0(1H, s), 10.2(1H, s), 9.43(1H, s), 8.91(2H, s), 8.52(1H, d, J=4.3Hz), 8.02(1H, t, J=7.8Hz), 7.91-7.86(3H, m), 7.72(2H, d, J=8.3Hz), 7.41(1H, t, J=6.1Hz), 5.22(1H, brs), 2.81-2.76(1H, m), 2.19(2H, d, J=7.4Hz), 1.99-1.94(2H, m), 1.86-1.80(1H, m), 1.71-1.65(2H, m), 1.60-1.57(2H, m), 1.42-1.34(2H, m), 1.01-0.98(4H, m)。

[0156] (実施例3)

(cis-4-[[5-(2-メチル-4-[[3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0157] [化8]



[0158] (3 a) (cis-4-[[5-(4-アミノ-2-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル]

オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

実施例(1d)と同様の方法で、実施例(1c)で得た化合物(658 mg)、3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(466 mg)から、標記化合物 501 mg (71%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.44(2H, s), 6.99(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.65-6.60(2H, m), 5.30-5.28(1H, m), 3.68(3H, s), 2.29(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 2.22(3H, s), 2.14-2.10(2H, m), 1.98-1.92(1H, m), 1.73-1.53(6H, m)。

[0159] (3b) (cis-4-{[5-(2-メチル-4-{[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(3a)で得た化合物(178 mg)と実施例(1b)で得た化合物(102 mg)から、アミド体 213 mg (79%)を淡褐色固体として得た。

[0160] 実施例(1f)と同様の方法で、アミド体(212 mg)から、標記化合物 181 mg (88%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=12.1(1H, brs), 10.1(1H, s), 9.51(1H, s), 8.62(2H, s), 8.56-8.54(1H, m), 8.07-8.03(1H, m), 7.96(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=8.2$ and 2.3Hz), 7.45-7.42(1H, m), 7.26(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.23-5.22(1H, m), 2.53(3H, s), 2.28(3H, s), 2.19(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.99-1.94(2H, m), 1.87-1.82(1H, m), 1.72-1.65(2H, m), 1.62-1.58(2H, m), 1.44-1.34(2H, m)。

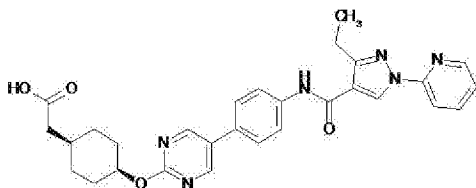
MS(ESI) m/z : 527 (M + H)⁺。

[0161] (実施例4)

(cis-4-{[5-(4-{[(3-エチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0162]

[化9]



[0163] (4 a) 3-エチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル

実施例(1 a)と同様の方法で、メチル 5-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (WO 2009110520) (256 mg) と2-ブロモピリジン (0.147 mL) から標記化合物76 mg (21%) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=8.98(1H, s), 8.43(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.8$ and 6.9Hz), 7.23(1H, dd, $J=7.4$ and 4.7Hz), 3.86(3H, s), 3.00(2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 1.33(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。

[0164] (4 b) 3-エチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例(4 a)で得た化合物(75 mg)を実施例(1 b)と同様の方法で加水分解し、標記化合物59 mg (90%) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)=9.06(1H, s), 8.45(1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.85(1H, dd, $J=7.8$ and 7.8Hz), 7.27-7.24 (1H, m), 3.02(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.85-1.40(1H, brs), 1.36(3H, t, $J=8.3\text{Hz}$)。

[0165] (4 c) (cis-4-{[5-(4-{[(3-エチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例(1 e)と同様の方法で、実施例(4 b)で得た化合物(57 mg)と実施例(1 d)で得た化合物(90 mg)から、アミド体 92 mgをオフホワイト色アモルファスとして得た。実施例(1 f)と同様の方法で、アミド体(92 mg)を加水分解し、標記化合物 31 mg (22%、2工程)を黄色固体として得た。

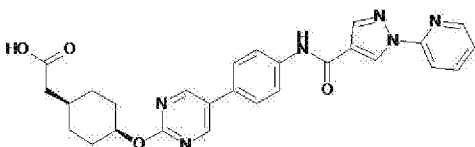
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=12.2-12.0(1H, brs), 10.2(1H, s), 9.49(1H, s), 8.91(2H, s), 8.56-8.54(1H, m), 8.07-8.03(1H, m), 7.97(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.90(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.45-7.42(1H, m)

, 5.24-5.21(1H, m), 2.99(2H, q, J=7.5Hz), 2.19(2H, d, J=7.0Hz), 1.98-1.93(2H, m), 1.86-1.80(1H, m), 1.72-1.64(2H, m), 1.62-1.56(2H, m), 1.43-1.34(2H, m), 1.28(3H, t, J=7.5Hz)。

[0166] (実施例5)

(cis-4-{[5-(4-{[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0167] [化10]



[0168] (5a) 1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

実施例(1a)と同様の方法で、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1.4g)と2-ブromoピリジン(0.955mL)から標記化合物1.56g(72%)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm})=9.05(1\text{H}, \text{s}), 8.45(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=5.0\text{Hz}), 8.11(1\text{H}, \text{s}), 8.01(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.2\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=8.2 \text{ and } 7.5\text{Hz}), 7.25(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=7.4 \text{ and } 5.1\text{Hz}), 4.35(2\text{H}, \text{q}, \text{J}=7\text{Hz}), 1.47(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7\text{Hz})。$

[0169] (5b) 1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例(5a)で得た化合物(1.06g)を実施例(1b)と同様の方法で加水分解し、標記化合物595mg(64%)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm})=9.15(1\text{H}, \text{s}), 8.48(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=5.0\text{Hz}), 8.18(1\text{H}, \text{s}), 8.04(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.2\text{Hz}), 7.89(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=8.2 \text{ and } 7.5\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=7.4 \text{ and } 5.1\text{Hz}), 2.02-1.40(1\text{H}, \text{brs})。$

[0170] (5c) (cis-4-{[5-(4-{[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(5b)で得た化合物(50mg)と実

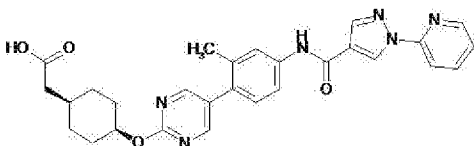
施例（1 d）で得た化合物（90 mg）から、アミド体 104 mg（78%）をオフホワイト色固体として得た。実施例（1 f）と同様の方法で、アミド体（100 mg）を加水分解し、標記化合物 81 mg（84%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.7-11.8(1H, brs), 10.2(1H, s), 9.46(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.91(2H, s), 8.59-8.57(1H, m), 8.33(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 8.11-8.06(1H, m), 8.02(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.90(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49-7.46(1H, m), 5.24-5.20(1H, m), 2.19(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.99-1.92(2H, m), 1.87-1.80(1H, m), 1.72-1.55(4H, m), 1.43-1.33(2H, m)。

[0171] (実施例 6)

(cis-4-{[5-(2-メチル-4-{[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0172] [化11]



[0173] 実施例（1 e）と同様の方法で、実施例（5 b）で得た化合物（50 mg）と実施例（3 a）で得た化合物（90 mg）から、アミド体 104 mg（78%）をオフホワイト色固体として得た。実施例（1 f）と同様の方法で、アミド体（100 mg）を加水分解し、標記化合物 81 mg（84%）を淡黄色固体として得た。

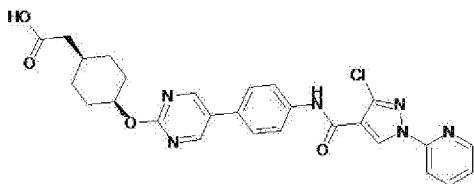
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.2-12.0(1H, brs), 10.2(1H, s), 9.45(1H, s), 8.62(2H, s), 8.58-8.57(1H, m), 8.32(1H, s), 8.08(1H, dt, $J=11.1$ and 3.9Hz), 8.01(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.75-7.73(1H, m), 7.49-7.46(1H, m), 7.29-7.27(1H, m), 5.24-5.19(1H, m), 2.29(3H, s), 2.19(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.99-1.95(2H, m), 1.87-1.81(1H, m), 1.72-1.58(4H, m), 1.44-1.35(2H, m)。

[0174] (実施例 7)

(cis-4-{[5-(4-{[(3-クロロ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カル

ボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

[0175] [化12]



[0176] (7 a) (cis-4-[[5-(4-[[3-クロロ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸メチルエステル

3-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル (W02010079239) (173 mg) のトリフルオロ酢酸 (10 mL) 溶液を6時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。

[0177] この残渣物 (3-クロロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、102 mg)、2-ブromoピリジン (0.063 mL)、ヨウ化銅 (I) (8.9 mg)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (13 mg)、炭酸カリウム (242 mg)、そしてトルエン (10 mL) の懸濁液を8.5時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、セライトでろ過した。ろ液をクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5%→10%) で精製し、123 mgの粗生成物 (3-クロロ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル) を得た。

[0178] このピアリアル体 (123 mg) を実施例 (1 b) と同様の方法で加水分解し、カルボン酸体 (3-クロロ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸) を得た。

[0179] 実施例 (1 e) と同様の方法で、このカルボン酸体 (109 mg) と実施例 (1 d) で得た化合物 (178 mg) から、アミド体 101 mg (31%、4工程) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.21 (1H, s), 8.70 (2H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.40 (1H, brs), 7.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1

H, t, J = 8.3 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.33-5.29 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.30 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.14-2.09 (2H, m), 1.98-1.92 (1H, m), 1.73-1.53 (6H, m)。

[0180] (7 b) (cis-4-{[5-(4-{[(3-クロロ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)酢酸

実施例(1 f)と同様の方法で、実施例(7 a)で得た化合物(101 mg)を加水分解し、標記化合物 82 mg (84%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 12.04 (1H, brs), 10.31 (1H, s), 9.54 (1H, s), 8.91 (2H, s), 8.59 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.10 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52-7.50 (1H, m), 5.24-5.20 (1H, m), 2.20 (2H, d, J = 6.8 Hz), 1.99-1.93 (3H, m), 1.71-1.56 (4H, m), 1.42-1.35 (2H, m)。

[0181] (試験例1)

(1) DGAT1酵素の調製

US 2007/0249620号公報に記載されている方法に従って、DGA T1酵素を調整、保存した。

(2) DGAT1阻害活性試験

以下の組成の反応液 [175 mM Tris-HCl (pH 8.0)、8 mM MgCl₂、1 mg/ml BS A、0.3 mM 1,2-dioleoyl-sn-glycerol (10倍濃度のEtOH溶液を10%添加)、10 μM [¹⁴C]-oleoyl-CoA (約50 mCi/mmol)、0.5% triton X-100、試験例1 (1) で得られるDGAT1酵素(10 μg)、試験化合物またはビークル (DMSO/MeOH, 7:3溶液、5%添加)、総容量50 μl] を室温 (23°C) で30分間インキュベーションした。反応液にイソプロパノール/1-ヘプタン/水 (80:20:2, v/v/v) からなる反応停止液 (70 μl) を加えて攪拌し、次いで、水 (30 μl) および1-ヘプタン (100 μl) を加えて攪拌した。1-ヘプタン層 (50 μl) をTLC

プレートにスポットして、1-ヘキサン/ジエチルエーテル/酢酸 (85:15:1, v/v/v) からなる展開溶媒にて展開した。BAS2000バイオイメージアナライザ (富士フィルム) によりトリグリセライド画分の放射活性を定量して、コントロールと比較することにより試験化合物の阻害活性を以下の式により算出した。なお、未反応 (0分間インキュベーション) の放射活性をバックグラウンドとした。

$$[0182] \quad \text{阻害率} = 100 - \frac{[(\text{試験化合物添加時の放射活性}) - (\text{バックグラウンド})]}{[(\text{コントロールの放射活性}) - (\text{バックグラウンド})]} \times 100$$

実施例1乃至7の化合物は、試験化合物濃度1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ において50%以上の阻害率を示した。

[0183] なお、DGAT阻害活性試験は上記の方法に限定されず、例えば、ラット、マウス等の動物の小腸、脂肪組織または肝臓から調製したミクロソームをDGAT酵素として使用してもよい。また、培養細胞 (3T3-L1脂肪細胞、初代培養脂肪細胞、Caco2細胞、HepG2細胞等) またはDGATを高発現させた培養細胞から調製したミクロソームをDGAT酵素として使用することもできる。さらに、多数の試験化合物を短時間で効率よく評価するためには、抽出操作を省略したフラッシュプレート (PerkinElmer) を使用することができる。

[0184] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れたDGAT1阻害生物活性を有する。

[0185] (試験例2)

DGAT1酵素は中性脂肪の消化吸収に重要であり、小腸DGAT1が阻害されると中性脂肪の吸収が抑制される。中性脂肪負荷後の中性脂肪吸収抑制を指標として、DGAT1阻害作用の生物活性を評価した。1晩絶食させた雄性C57BL/6Nマウス (7-12週齢、体重17-25 g、日本チャールズリバー) をVehicle群1、Vehicle群2および各試験化合物群に割り付け、それぞれvehicle (0.5% Methylcellulose) またはvehicleに懸濁させた各試験化合物 (1乃至10 mg/kg) を経口投与 (5 mL/kg) した。一定時間後にリポプロテインリパーゼ阻害剤 (Pluronic-F127: シグマアルドリッチ (株)、1 g/kg、重量比20%で生理食塩水に溶解) を腹腔内投与 (5 mL/kg) し、直後に、Vehicle群1には蒸留水を、Vehicle

群2および化合物群には20%中性脂肪含有エマルジョン（イントラリピッド20%：テルモ（株））を経口投与（0.2 mL/マウス）した。投与後1乃至4時間の一定時間後に、尾静脈または右心室より採血を行い、速やかに血漿を分離回収した後、血漿中の中性脂肪濃度を市販のキット（トリグリセライド E テストワコー：和光純薬工業（株））を用いて測定した。本法ではリポプロテインリパーゼ阻害剤の投与により血中に流入した中性脂肪の分解が抑制され、中性脂肪は血中に蓄積するが、その由来は消化管にて吸収された外因性のものと肝臓より放出された内因性のものに二分される。各試験化合物の中性脂肪吸収抑制活性は下記計算式に基づき、内因性中性脂肪の影響を除いて算出した。なお、各試験化合物が内因性中性脂肪濃度に影響しないことは別途確認されている。

$$[0186] \quad \text{中性脂肪吸収抑制活性 (\%)} = 100 - \left[\frac{\text{(各試験化合物群の中性脂肪濃度)} - \text{(Vehicle群1の中性脂肪濃度)}}{\text{(Vehicle群2の中性脂肪濃度)} - \text{(Vehicle群1の中性脂肪濃度)}} \right] \times 100$$

実施例 1 乃至 6 の化合物は、3 mg/kg以下の用量で60%以上の中性脂肪吸収抑制活性を示した。

[0187] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れた中性脂肪吸収抑制活性を有する。

[0188] (試験例 3)

雄性C57BL/6Nマウス（7-12週齢、体重17-25 g、日本チャールズリバー）を個体別に飼育し、高脂肪食（脂肪含有率 45 kcal%：リサーチダイエツト社D12451）を1週間以上給餌して馴化させた。期間中の摂餌量に基づいて実験群に動物を均等に割り付け、一晩絶食させた後、vehicle（0.5% Methylcellulose）またはvehicleに懸濁させた試験化合物（1乃至10 mg/kg）を各群に経口投与（10 mL/kg）した。投与30分後に高脂肪食を給餌し、給餌開始後6時間での摂餌量を測定した。各試験化合物の摂食抑制活性は下記計算式に基づき算出した。

$$[0189] \quad \text{摂食抑制活性 (\%)} = \left[\frac{\text{(Vehicle群の摂餌量)} - \text{(各試験化合物群の摂餌量)}}{\text{(Vehicle群の摂餌量)}} \right] \times 100$$

量)]/[(Vehicle群の摂餌量)]×100

実施例1の化合物は、10 mg/kg以下の用量で25%以上の摂食抑制活性を示した。

[0190] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れた摂食抑制作用を有する。

[0191] なお、餌に使用する高脂肪食は上記の高脂肪食に限定されず、例えば、カロリーとして45乃至60%の中性脂肪を含有するげっ歯類用飼料を使用することができる。

[0192] 製剤例1：カプセル剤

実施例1又は2の化合物	50 mg
乳糖	128 mg
トウモロコシデンプン	70 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

250 mg

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250 mgのゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0193] 製剤例2：錠剤

実施例1又は2の化合物	50 mg
乳糖	126 mg
トウモロコシデンプン	23 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

200 mg

上記処方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200 mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

産業上の利用可能性

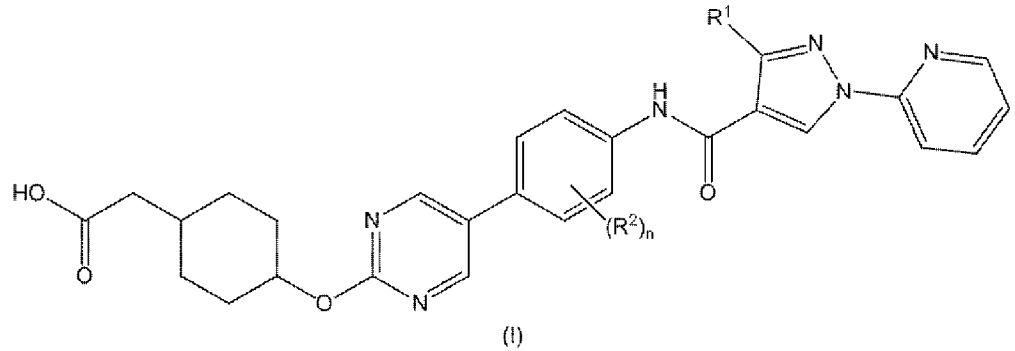
[0194] 本発明の一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優

れたD G A T阻害作用及び摂食抑制作用を有し、医薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、

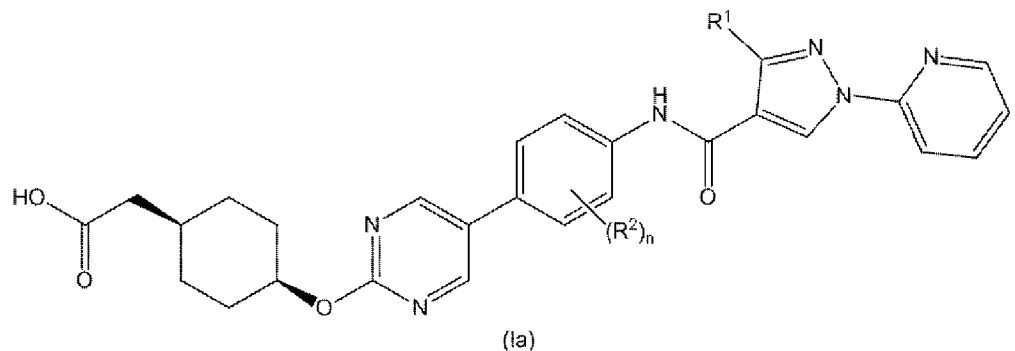
R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基又は C_3-C_6 シクロアルキル基を示し、

R^2 は、独立して、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はヒドロキシ基を示し、

n は、0乃至2の整数を示す。] で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項2] 請求項1において、一般式 (I) が、一般式 (Ia) である化合物又はその薬理上許容される塩。

[化2]



[請求項3] 請求項1又は2において、 n が、0である化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項4] (cis-4-[[5-(4-[[3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-

イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロ
ロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(4-{[(3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾ
ール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキ
シ}シクロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(2-メチル-4-{[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾ
ール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキ
シ}シクロヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(4-{[(3-エチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イ
ル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロ
ヘキシル)酢酸、

(cis-4-{[5-(4-{[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボ
ニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)
酢酸、

(cis-4-{[5-(2-メチル-4-{[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イ
ル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロ
ヘキシル)酢酸、もしくは、

(cis-4-{[5-(4-{[(3-クロロ-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イ
ル)カルボニル]アミノ}フェニル)ピリミジン-2-イル]オキシ}シクロ
ヘキシル)酢酸

又はその薬理上許容される塩。

[請求項5] 請求項 1 乃至 4 から選択されるいずれか一項に記載された化合物又
はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するアシルコエンザ
イム A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

[請求項6] 請求項 1 乃至 4 から選択されるいずれか一項に記載された化合物又
はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する摂食抑制剤及び
／又は食欲抑制剤。

[請求項7] 請求項 1 乃至 4 から選択されるいずれか一項に記載された化合物又

はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項8] 医薬組成物が、アシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する請求項7に記載の医薬組成物。

[請求項9] 医薬組成物が、摂食抑制作用及び／又は食欲抑制作用を有する請求項7に記載の医薬組成物。

[請求項10] 医薬組成物が、アシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害させ、トリグリセライドの合成を阻害し、トリグリセライドの吸収が抑制されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための請求項7に記載の医薬組成物。

[請求項11] 医薬組成物が、アシルコエンザイムA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼを阻害させ、トリグリセライドの合成が阻害されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための請求項7に記載の医薬組成物。

[請求項12] 医薬組成物が、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む）、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防のための請求項7に記載の医薬組成物。

[請求項13] 医薬組成物が、肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための請求項7に記載の医薬組成物。

[請求項14] 医薬組成物が、糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項7に記載の医薬組成物。

[請求項15] 肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症

(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防で使用するための、請求項1乃至4から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項16] 医薬組成物を製造するための、請求項1乃至4から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

[請求項17] 医薬組成物が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症の治療及び／又は予防のための医薬組成物である請求項16に記載の使用。

[請求項18] 請求項1乃至4から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予防方法。

[請求項19] 疾病が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)、白内障、妊娠糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、虚血性心疾患又は過食症である請求項18に記載の方法。

[請求項20] 温血動物がヒトである請求項18又は19に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065315

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/14, A61K31/506, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P25/02, A61P27/02, A61P27/12, A61P43/00

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

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

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/077861 A1 (VIA PHARMACEUTICALS INC.), 08 July 2010 (08.07.2010), example 4 & US 2010/152445 A1 & CA 2745445 A1 & AU 2009333333 A1 & EP 2378878 A1	1-17
A	US 2009/093497 A1 (BOLIN D.R. et al. US), 09 April 2009 (09.04.2009), example 75 & US 8058299 B2	1-17
A	JP 2010-132590 A (Astellas Pharma Inc.), 17 June 2010 (17.06.2010), example 10 (Family: none)	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 August, 2012 (13.08.12)

Date of mailing of the international search report
28 August, 2012 (28.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065315

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2011/078102 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD., JP), 30 June 2011 (30.06.2011), entire text (Family: none)	1-17
P,A	WO 2012/063896 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD., JP), 18 May 2012 (18.05.2012), entire text (Family: none)	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065315

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D401/14(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,
A61P25/02(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i*

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065315

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 18-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18 to 20 involve "method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D401/14, A61K31/506, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P25/02, A61P27/02, A61P27/12, A61P43/00										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2012年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2012年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2012年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2012年	日本国実用新案登録公報	1996-2012年	日本国登録実用新案公報	1994-2012年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2012年									
日本国実用新案登録公報	1996-2012年									
日本国登録実用新案公報	1994-2012年									
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
A	WO 2010/077861 A1 (VIA PHARMACEUTICALS INC.) 2010.07.08, 実施例 4 等, & US 2010/152445 A1 & CA 2745445 A1 & AU 2009333333 A1 & EP 2378878 A1	1-17								
A	US 2009/093497 A1 (BOLIN D. R. et al. US) 2009.04.09, EXAMPLE 75 等, & US 8058299 B2	1-17								
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 13.08.2012	国際調査報告の発送日 28.08.2012									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 鳥居 福代 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 3436								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2010-132590 A (アステラス製薬株式会社) 2010.06.17, 実施例 10 等, (ファミリーなし)	1-17
P, A	WO 2011/078102 A1 (DAIICHI SANKYO CO. LTD, JP) 2011.06.30, 全文, (ファミリーなし)	1-17
P, A	WO 2012/063896 A1 (DAIICHI SANKYO CO. LTD, JP) 2012.05.18, 全文, (ファミリーなし)	1-17

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 18-20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項18-20は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D401/14(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i