

(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2008-530174
(P2008-530174A)

(43) 公表日 平成20年8月7日(2008.8.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C063
A61K 31/4725 (2006.01)	A61K 31/4725	4C086
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	
A61K 31/497 (2006.01)	A61K 31/497	
A61P 1/00 (2006.01)	A61P 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-555584 (P2007-555584)
 (86) (22) 出願日 平成18年2月13日 (2006.2.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年10月15日 (2007.10.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/050882
 (87) 国際公開番号 W02006/087309
 (87) 国際公開日 平成18年8月24日 (2006.8.24)
 (31) 優先権主張番号 PA200500222
 (32) 優先日 平成17年2月15日 (2005.2.15)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)
 (31) 優先権主張番号 PA200500295
 (32) 優先日 平成17年2月28日 (2005.2.28)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)

(71) 出願人 391032071
 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ
 ブ
 NOVO NORDISK AKTIE
 SELSXAB
 デンマーク国, デーコー 2880 バグ
 スバエルト ノボ アレ (番地なし)
 (74) 代理人 100058479
 弁理士 鈴江 武彦
 (74) 代理人 100091351
 弁理士 河野 哲
 (74) 代理人 100088683
 弁理士 中村 誠
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊

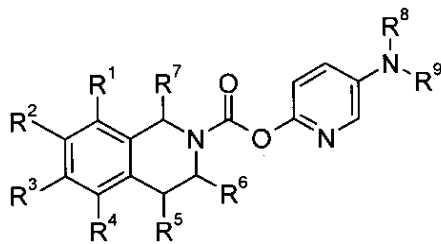
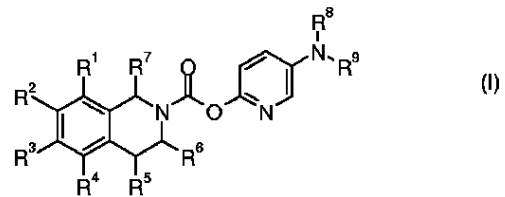
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸5-アミノピリジン-2-イルエステル

(57) 【要約】

新規化合物、それらを含む医薬組成物およびホルモン感受性リパーゼに関連する疾患および障害の治療および/または予防におけるその使用。更に詳しくは、当該化合物は、そこにおいて、ホルモン感受性リパーゼの活性を変調が有益な疾患および障害の治療および/または予防のために有用である。

【化1】



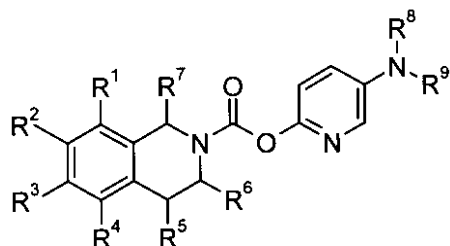
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩、または薬学的に許容されるその溶媒和物、または何れかの互変異性型、立体異性体、ラセミ混合物を含む立体異性体の混合物、または多形；

【化 1】



(I)

ここで R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、互いに独立して、各々、水素、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、-CONH₂、-CSNH₂、-NH-CO-NH₂、-NH-CS-NH₂、ハロゲン、-S(=O)₂(OH)、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₂₋₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈-ヘテロシクリルおよびC₃₋₁₃-シクロアルキルをそれぞれ表し；

ここで、それぞれのヒドロキシ、メルカプト、アミノ、-CONH₂、-NH-CO-NH₂、-NH-CS-NH₂、-CSNH₂、-S(=O)₂(OH)、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₂₋₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈-ヘテロシクリルおよびC₃₋₁₃-シクロアルキルは、任意に1以上の以下から独立して任意に選択される置換基で置換されてもよく；ヒドロキシ、メルカプト、オキソ (=O)、チオキソ (=S)、ハロゲン、アミノ、-S(=O)₂(OH)、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₂₋₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈-ヘテロシクリル、およびC₃₋₁₃-シクロアルキル：ここで、それぞれのヒドロキシ、メルカプト、-S(=O)₂(OH)、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₂₋₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈-ヘテロシクリルおよびC₃₋₁₃-シクロアルキルは、以下から独立して選択される1以上の置換基で任意に置換されてもよく；ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、ハロゲン、アミノ、-S(=O)₂(OH)、ハロ-C₁₋₄-アルキル、ハロ-C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₂₋₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈-ヘテロシクリル、およびC₃₋₁₃-シクロアルキル；

およびR⁸ は水素およびR⁹ は任意に以下から独立して選択される1以上の置換基で置換されたC₃₋₈-ヘテロシクリル；ヒドロキシ、メルカプト、オキソ (=O)、チオキソ (=S)、ハロゲン、アミノ、-S(=O)₂(OH)、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₂₋₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈-ヘテロシクリル、およびC₃₋₁₃-シクロアルキル；であるか、

或いはR⁸ はR⁹ と共におよび隣接した窒素原子と共に、以下から独立して選択される1以上の置換基で任意に置換されたC₃₋₈-ヘテロシクリル；ヒドロキシ、メルカプト、オキソ (=O)、チオキソ (=S)、ハロゲン、アミノ、-S(=O)₂(OH)、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₂₋₆-アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈-ヘテロシクリル、およびC₃₋₁₃-シクロアルキル；を表す。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、以下からなる群より選択される化合物；3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']-ピピリジニル6'-イル エステル；6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-6'-イル エステル；3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(7,9-ジオキソ-8-アザ-スピロ-[4.5]-デク-8-イル)ピリジン-2-イル エステルおよび3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(3-チア-1-アザスピロ-[

10

20

30

40

50

4.4]-ノン-1-エン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル エステル。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、個々に、とりわけ上記の何れかの式 I の化合物であり、好ましくは特に例 1 において記載の化合物、即ち、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']-ピ-ピリジニル6'-イル エステルである化合物。

【請求項 4】

本明細書に記載の態様 a) ~ r) の何れか 1 に従う化合物または当該化合物 [A] ~ [PP] の何れか 1 の化合物。

【請求項 5】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の医薬としての使用(または、医薬として使用するための式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩)。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の使用であって、ここで、当該式 I の化合物は、特に明細書に記載の化合物の何れか、個々に、好ましくは特に例 1 で記載の化合物、即ち、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イル エステルである使用。

【請求項 7】

式 I またはその薬学的に許容される塩の明細書に記載の何れかの障害を治療するための医薬を製造するための使用。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の使用であって、ここで式 I の化合物は、特に明細書に記載の何れかの化合物であって、個々に、好ましくは特に例 1 に記載の化合物、即ち、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イル エステルである使用。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の化合物と薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 10】

本願明細書の態様 i) ~ iv) の何れか 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

本願明細書の態様 v) ~ xx) の何れか 1 に記載の使用。

【請求項 12】

本願明細書の態様 xxi) に記載の製造。

【請求項 13】

本願明細書の態様 xxii) ~ xxviii) の何れか 1 に記載の方法。

【請求項 14】

ここで記載される何れかの新規な特徴または特徴の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、特許請求の範囲の請求項 1 に記載の新規化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、これらの化合物の医薬組成物としての使用、これらの化合物および組成物を使用する治療方法に関する。式 I の化合物は、ホルモン感受性リパ-ゼの強力な阻害を示す。その結果として、当該化合物は、ホルモン感受性リパ-ゼに関連する疾患および障害の治療および/または予防に有用である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

10

20

30

40

50

哺乳類の系の全体的なエネルギー恒常性は、高度な調節を必要とし、それにより適切な時期での適切な基質の利用能を保証している。血漿グルコース濃度は、食後状態の間に上昇し、2～3時間内に食前の濃度に戻る。これらの2～3時間の間に、インスリンが、骨格筋および脂肪組織によるグルコース取り込みを促進し、遊離脂肪酸(FFA)の脂肪細胞からの放出を減少し、当該二つの物質が互いに競合しないことが保証される。当該血漿グルコース濃度の減少と血漿FFAの上昇が、多様な組織によるグルコースからの脂肪利用へのスイッチのために必要である。

【0003】

インスリン抵抗性を有する個体においては、FFA濃度は、正常な個体においてそれらか
 10 するようにはインスリンに対する応答において減少せず、骨格筋、脂肪および肝臓による
 グルコースの正常な利用が阻害される。更に、インスリン感受性と血漿FFA濃度の間には
 負の相関が存在する。

【0004】

ホルモン感受性リパーゼ(HSL)は、脂肪組織、マクロファージ、筋、副腎、精巣および
 島において発現される酵素である(Kraemer and Shen, J. Lipid Res. 2002, 43, 1585-15
 94)。脂肪細胞において、HSLはトリグリセリドからグリセロールおよび脂肪酸への変換を
 触媒する。この酵素の調節を介して循環するFFAの濃度は調節される。インスリンは、HSL
 の不活性化を導き、それに続き、食後状態の間の血漿FFA濃度が低下し、続いて、吸収期
 後の当該インスリン濃度の低下およびカテコールアミンの上昇時に当該酵素が活性化する
 20 当該HSLの活性化は、血漿FFA増加を導き、それにより、それらが空腹時の主なエネルギ
 ー源となる。

【0005】

HSLの活性化 - 不活性化は、主に、cAMPタンパク質キナーゼAおよびAMP依存性キナーゼ
 経路を媒介される。ニコチン酸様化合物およびその誘導体は、これらの経路を介してHSL
 の活性化を低下し、脂肪分解を低下し、FFA濃度の減少を導く。これらの薬物は、グルコ
 ースの利用およびFFAの増加した患者において見られる過剰なトリグリセリド合成の正常
 化において有利な効果を有する。しかしながら、これらの経路は生体における他の過程に
 よっても使用されるため、これらの薬物は重篤な副作用を有する。

【0006】

本発明の目的は、従来技術の不都合の少なくとも1を克服または改善すること、または
 30 例えば、以下のような有益な代替物を提供することである：

- I) HSLの脂肪分解活性を阻害する化合物および医薬組成物を提供すること、または
- II) 溶解性、生物学的利用能、特異性などの優れた薬学的性質を有する化合物を提供す
 ること。

【発明の開示】

【0007】

定義

本明細書における用語「ハロゲン」は、F、Cl、BrおよびIからなる群より選択される原
 子を示す。

【0008】

本明細書における用語「C₁₋₆-アルキル」は、1～6の炭素原子を有する飽和した、分
 40 枝または直鎖状の炭化水素基を表す。代表的な例は、これらに限定されるものではないが
 、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert
 -ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソ
 ヘキシルなどが含まれる。

【0009】

本明細書における用語「C₂₋₆-アルキル」は、2～6の炭素原子を有する飽和した、分
 50 枝または直鎖状の炭化水素基を表す。代表する例は、これらに限定されるものではないが
 、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル
 、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシ

ルなどが含まれる。

【0010】

本明細書における用語「 C_{1-6} -アルコキシ」は、式 $-O-C_{1-6}$ -アルキル基を表すが、ここで、 C_{1-6} -アルキルは上記で定義した通りである。代表する例は、これらに限定されるものではないが、メトキシ、エートキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、*tert*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、イソヘキソキシなどが含まれる。

【0011】

本明細書における用語「 C_{3-6} -アルコキシ」は、式 $-O-C_{3-6}$ -アルキル基を表すが、ここで、 C_{3-6} -アルキルは、3～6の炭素原子を有する飽和した、分枝または直鎖状の炭化水素である。 C_{3-6} -アルコキシの代表的な例は、これらに限定されるものではないが、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、*tert*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、イソヘキソキシなどが含まれる。

10

【0012】

ここで使用される用語「 C_{2-6} -アルケニル」は、2～6の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を有するオレフィン系(olefinically)不飽和分子又は直鎖状の炭化水素基を表す。そのような基の例は、これらに限定されるものではないが、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、アリール、イソプロペニル、1,3-ブタジエニル、1-ブテニル、ヘキセニル、ペンテニルなどを含む。前記アルケニル部分において、当該2つの「フリー(free)」結合は、同じ原子に対して結合してもよく(しばしばスピロ化合物と示される)またはそれらは2つの異なる原子に対して結合していてもよい。

20

【0013】

ここで使用される用語「フリー結合」は、問題の基が別の基に対して結合している状態を表す。

【0014】

ここで使用される用語「 C_{3-13} -シクロアルキル」は、3～13炭素原子、好ましくは3～10の炭素原子を有する飽和したモノ-、ビ-、トリ-またはスピロ-炭素環式の基を表す。代表的な例は、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、シクロノニル、シクロデシル、ピシクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチルなどである。

30

【0015】

ここで使用される用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、硫黄、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ から選択される1以上のヘテロ原子を含む飽和した3～13員の単環式の環を表す。代表的な例は、アジリジニル(例えば、アジリジン-1-イル)、アゼチジニル(例えば、アゼチジン-1-イルおよびアゼチジン-3-イル)、オキサタニル、ピロリジニル(例えば、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イルおよびピロリジン-3-イル)、イミダゾリジニル(例えば、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-2-イルおよびイミダゾリジン-4-イル)、オキサゾリジニル(例えば、オキサゾリジン-2-イル、オキサゾリジン-3-イルおよびオキサゾリジン-4-イル)、チアゾリジニル(例えば、チアゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イルおよびチアゾリジン-4-イル)、イソチアゾリジニル、ピペリジニル(例えば、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イルおよびピペリジン-4-イル)、ホモピペリジニル(例えば、ホモピペリジン-1-イル、ホモピペリジン-2-イル、ホモピペリジン-3-イルおよびホモピペリジン-4-イル)、ピペラジニル(例えば、ピペラジン-1-イルおよびピペラジン-2-イル)、モルホリニル(例えば、モルフォリン-2-イル、モルフォリン-3-イルおよびモルフォリン-4-イル)、チオ-モルホリニル(例えば、チオモルフォリン-2-イル、チオモルフォリン-3-イルおよびチオモルフォリン-4-イル)、1-オキソチオ-モルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、テトラヒドロフランニル(例えば、テトラヒドロフラン-2-イルおよびテトラヒドロフラン-3-イル)、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロ-1,1-ジ

40

50

オキソチエニル、テトラヒドロピラニル(例えば、2-テトラヒドロピラニル)、テトラヒドロチオピラニル(例えば、2-テトラヒドロ-チオピラニル)、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニルなどである。ヘテロシクリルはまた、窒素、酸素、硫黄、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ から選択される1以上のヘテロ原子を含む飽和した6~13員の二環式の環を表すことも意図する。代表的な例は、オクタヒドロインドリル(例えば、オクタ-ヒドロ-インドール-1-イル、オクタヒドロインドール-2-イル、オクタヒドロインドール-3-イルおよびオクタヒドロインドール-5-イル)、デカ-ヒドロ-キノリニル(例えば、デカ-ヒドロ-キノリン-1-イル、デカヒドロキノリン-2-イル、デカヒドロキノリン-3-イル、デカ-ヒドロ-キノリン-4-イルおよびデカヒドロキノリン-6-イル)、デカヒドロキノキサリニル(例えば、デカ-ヒドロ-キノキサリン-1-イル、デカヒドロキノキサリン-2-イルおよびデカ-ヒドロキノキサリン-6-イル)などである。ヘテロシクリルはまた、窒素、酸素、硫黄、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ から選択される1以上のヘテロ原子を含む飽和した6~13員環、且つ1または2の架橋を含む飽和した6~13員環を表すことも意図する。代表的な例は、3-アザピシクロ[3.2.2]ノニル、2-アザ-ピシクロ-[2.2.1]-ヘプチル、3-アザ-ピシクル-[3.1.0]-ヘキシル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプチル、アトロピニル、トロピニル(トロピニル)、キヌクリジニル(キヌクリジニル(クインユクリジニル))、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタニルなどである。ヘテロシクリルはまた、窒素、酸素、硫黄、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ から選択される1以上のヘテロ原子を含み、且つ1以上のスピロ原子を含む6~13員の飽和した環を示すことも意図される。代表的な例は、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカニル(例えば、1,4-ジ-オキサスピロ-[4.5]-デカン-2-イルおよび1,4-ジ-オキサ-スピロ-[4.5]デカン-7-イル)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル(例えば、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ-[4.5]デカン-2-イルおよび1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)、8-アザ-スピロ-[4.5]-デカニル(例えば、8-アザ-スピロ-[4.5]デカン-1-イルおよび8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-イル)、2-アザスピロ[5.5]-ウンデカニル(例えば、2-アザ-スピロ-[5.5]ウンデカン-2-イル)、2,8-ジアザ-スピロ-[4.5]-デカニル(例えば、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イルおよび2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-8-イル)、2,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル(例えば、2,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)、1,3,8-トリ-アザ-スピロ-[4.5]デカニル(例えば、1,3,8-トリ-アザ-スピロ[4.5]デカン-1-イル、1,3,8-トリ-アザ-スピロ-[4.5]-デカン-3-イルおよび1,3,8-トリ-アザ-スピロ-[4.5]-デカン-8-イル)、などである。

10

20

30

【0016】

ここで使用される用語「アリール」は、単環式、二環式または多環式の何れかの炭素環式の芳香環系、例えば、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル、ピフェニルエニルなどを表す。アリールはまた、部分的に水素化された上記で列挙された当該炭素環式の芳香族系の誘導体を含むことも意図する。そのように部分的に水素化された誘導体の非限定的な例は、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロ-ナフチルなどである。

【0017】

ここで使用される用語「アリールオキシ」は、酸素原子を経て結合しているアリールを表し、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどである。

40

【0018】

ここで使用される用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む複素環式芳香環系、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾニル、1,2,4-トリアゾニル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラゾリル、チアジアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル(チアナフテニル)、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベン

50

ズ-チアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズ-イソキサゾリル、プリニル、キナゾリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニルなどを表す。ヘテロアリールはまた、上記で列記された複素環式系の部分的に水素化された誘導体を含むことを意図する。そのような部分的に水素化された誘導体の非限定的な例は、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、3,4-ジヒドロイソキノリニル、ピロリニル、ピラゾリニル、インドリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゼピニルなどである。

【0019】

ここで使用される用語「ハロ-C₁₋₄-アルキル」は、何れかのハロゲンにより何れかの炭素原子が1回以上置換されたC₁₋₄-アルキルを指す。代表的な例はトリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロ-エチルなどである。

10

【0020】

ここで使用される用語「ハロ-C₁₋₄-アルコキシ」は、何れかのハロゲンにより何れかの炭素原子が1回以上置換されたC₁₋₄-アルコキシを指す。代表的な例は、トリフルオロメトキシおよび2,2,2-トリフルオロエートキシなどである。

【0021】

ここで使用される用語「環構造」は、芳香族並びに非芳香環部分を含み、それらは単環式、二環式または多環式であってよく、およびそれらはゼロ、窒素、酸素および硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む。そのような環構造の非限定的な例はアリール、C₃₋₈-ヘテロシクリルおよびヘテロアリールである。

20

【0022】

ここで使用される用語「複素環式系」は、芳香族並びに非芳香環部分を含み、それは単環式、二環式または多環式であってよく、およびそれらの環構造に窒素、酸素および硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む。そのような複素環式系の非限定的な例は、C₃₋₈-ヘテロシクリルおよびヘテロアリールなどである。

【0023】

上記で定義された用語の幾つかは、構造式において1以上で見出されてもよく、そのように見出された各々の用語は他のものと独立して定義されるべきである。

【0024】

ここで使用される用語「任意に置換された」は、問題の当該基が置換されていない、または明記された1以上の当該置換基で置換されているかの何れかであることを意味する。問題の当該基が1以上の置換基で置換される場合、当該置換基は同じでも異なってもよい。

30

【0025】

ここで使用される用語「任意な共有結合」は、問題の当該置換基が、互いに対して共有結合していないか、または当該置換基が互いに共有結合により直接結合されているかの何れかであることを意味する。そのような任意の共有結合置換基の非限定的な例は、-N-エチル-n-プロピルであり、これは当該置換基、エチルおよびn-プロピルが-N-エチル-n-プロピル、1-ピペリジル、3-メチル-1-ピロリジルまたは2,3-ジメチル-1-アゼチ-ジルなどでよいとされる。

40

【0026】

用語「オキソ」は、ラジカル =O (その結合は同一原子に対して結合する) を意味する。

【0027】

用語「チオキソ」はラジカル =S (当該結合は同一原子に対して結合する) を意味する。

【0028】

-S(=O)₂(OH)基はまたスルホとも示す。

【0029】

メルカプトはまたスルファニルとも示す。

【0030】

50

ここで使用される用語「疾患」、「状態」および「障害」は、交換可能に使用され、正常な生理学的状態のヒトではない患者の状態を示す。

【0031】

ここで使用される用語「治療」は、進展した疾患、状態または障害を有する患者の管理およびケア、並びに、当該疾患の進展の危険性で個体を管理およびケアすること、前記疾患が臨床的に発症する以前に前記疾患、状態または障害の進展の危険性がある個体を管理およびケアすることを意味する。当該治療の目的は、当該疾患、状態または障害と闘うことであり、並びに当該疾患、状態または障害の進展と闘うことである。治療は、当該活性化合物を投与し当該症状または合併症の発症を阻害または遅延すること、および当該疾患状態または障害を消失または管理すること、並びに当該疾患、状態または障害に関連する症状または合併症を緩和することを含む。

10

【0032】

ここで使用される用語「有効量」は、未治療に比較して有効であるべき、患者の治療のために十分な用量を意味する。

【0033】

ここで使用される用語「調節する」は、所望の方法におけるパラメータに影響するパラメータ手段に影響する、即ち、調節することを意味する。例は、細胞からのインスリン分泌を調節すること、および遊離脂肪酸の血漿濃度を調節することなどである。

【0034】

ここで使用される用語「医薬」は、患者に対して薬学的に活性な化合物の投与に適切な医薬組成物を意味する。

20

【0035】

ここで使用される用語「薬学的に許容される」は、通常薬学的適用に適すること、即ち、患者における無害なイベントを生じることの意味する。

【0036】

発明の詳細な説明

一つの側面において、本発明は、特許請求の範囲に記載の請求項1に定義される式Iの当該化合物に関連する。

【0037】

本発明の具体的な態様、側面および特徴において、本発明は以下の態様a) および以下において説明される：

30

a) 特許請求の範囲の請求項1において定義される通りの式Iの化合物。

【0038】

b) 態様 a) に従う式Iの化合物であって、ここで R^1 が水素である化合物。

【0039】

c) 前述の態様の何れか1に従う式Iの化合物であって、ここで R^2 が水素、アルコキシまたはハロゲン、好ましくは水素、プロモ、クロロ、フルオロまたはメトキシである化合物。

【0040】

d) 前述の態様に従う式Iの化合物であって、ここで R^2 が水素またはアルコキシ、好ましくはメトキシである化合物。

40

【0041】

e) 前述の態様の何れか1に従う式Iの化合物であって、ここで、 R^3 が水素、ハロゲンまたはアルコキシ、好ましくは水素、クロロ、フルオロまたはメトキシである化合物。

【0042】

f) 前述の態様の何れか1に従う式Iの化合物であって、ここで R^3 が水素またはアルコキシ、好ましくはメトキシである化合物。

【0043】

g) 前述の態様の何れか1に従う式Iの化合物であって、ここで R^4 が水素である化合物

50

- h) 前述の態様の何れか 1 に従う式 I の化合物であって、ここで R^5 が水素である化合物 ;
- i) 前述の態様の何れか 1 に従う式 I の化合物であって、ここで R^6 が水素である化合物 ;
- j) 前述の態様の何れか 1 に従う式 I の化合物であって、ここで R^7 が水素である化合物 ;
- k) 前述の態様の何れか 1 に従う式 I の化合物であって、ここで R^8 が水素である化合物 ;
- l) 前述の態様の何れか 1 に従う式 I の化合物であって、ここで R^8 が水素であり、および R^9 が当該チアゾ-ル環における 1 または 2 のアルコキシ基が置換された 4,5-ジヒドロチアゾリル、好ましくは 4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロチアゾ-ル-2-イル; 4,4-ジエチル-4,5-ジヒドロ-チアゾ-ル-2-イルまたは 4-エチル-4-メチル-4,5-ジヒドロチアゾ-ル-2-イルである化合物 ;
- m) 前述の態様の何れか 1 に従う式 I の化合物であって、ここで R^9 が、 C_{3-13} -シクロアルキルにより任意に置換された C_{3-8} -ヘテロシクリルである化合物 ;
- n) 前述の態様の何れか 1 に従う式 I の化合物であって、ここで R^9 は 3-チア-1-アザスピロ[4.4]ノン-1-エン-2-イルである化合物 ;
- o) 前述の態様の何れか 1 に従い、その拡張の可能性のための式 I の化合物であって、ここで R^8 は R^9 と共におよび近隣の窒素原子と共に C_{3-8} -ヘテロシクリル、ここにおいて任意にオキソ、 C_{1-6} -アルキル、好ましくはメチル、および / または C_{3-13} -シクロ-アルキルで置換された化合物 ;
- p) 前述の態様の何れか 1 に従い、その拡張の可能性のための式 I の化合物、ここで R^8 は R^9 と共におよび近隣の窒素原子と共に、ピペリジノ (1-ピペリジル) またはピペラジニル、例えば、1-ピペラジニルであり、それぞれは任意に以下の基の 1 以上で置換される化合物 ; オキソおよびアルキル、ピペリジノまたはピペラジニル環の同じ位置における 2 アルキル置換基が共に環を形成してもよい (それはスピロ化合物である) ;
- q) 前述の態様の何れか 1 に従い、その拡張の可能性のための式 I の化合物、ここで R^8 は R^9 と共におよび隣接する窒素原子と共に 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリジニル; 2,4-ジオキソ-3-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-3-イル; 4,4-ジエチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリジニル; 4-エチル-4-メチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリジニル; 7,9-ジオキソ-8-アザ-スピロ[4.5]dec-8-イル; 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリジニル; 4-メチル-2,6-ジオキソピペラジン-1-イル; 4-エチル-2,6-ジオキソピペラジン-1-イル; 4-イソブチル-2,6-ジオキソピペラジン-1-イル; 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリジニル; 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリジニル; または 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリジニルである化合物。

【 0 0 4 4 】

- r) 可能な拡張に対する前述の態様の何れか 1 つに従う式 I の化合物であって、 R^8 は R^9 と共におよび隣接する窒素原子と共に、4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリジニルまたは 7,9-ジオキソ-8-アザスピロ-[4.5]-dec-8-イルである化合物。

【 0 0 4 5 】

明らかに、 R^9 と共におよび隣接する窒素原子と共に R^8 が、 C_{3-8} -ヘテロシクリルを表す場合、上記 C_{3-8} -ヘテロシクリルの限定は、前記基は窒素原子を問題の位置に有するという条件に当てはまる。

【 0 0 4 6 】

式 I の当該化合物は、それ自身公知の方法または公知の方法に類似する方法により製造される。例えば、カルバモイル塩化物を製造する方法に関わる以下の出版物が参考になる : トルエン中のトリホスゲン、ピリジンの使用、以下が参考になる ; Yasuo Koga, Yoshito Kihara, Minoru Okada, Yoshihiro Inoue, Shirou Tochizawa, Kazuyuki Toga, Kazue Tachibana, Yukio Kimura, Takao Nishi and Hiroyoshi Hidaka, bioorg. Med. Chem. Le

10

20

30

40

50

tt. 1998, 8 (12)、1471-1476. : テトラヒドロフラン中のホスゲン、トリエチルアミンの使用、以下が参考になる: テトラヒドロフラン中のトリエチルアミン、以下が参考になる ; Pingsheng Zhang and Robert E. Gawley, tetrahedron Lett. 1992, 33 (21), 2945-2948.:

また以下も参照されたい; Laurent Lemoucheux, Jacques Rouden, Meziane Ibazizene, Franck Sobrio, and Marie-Claire Lasne, J. Org. Chem. 2003, 68 (19), 7289-7297.

【0047】

もう一つの態様において、本発明は、式Iの化合物を含む医薬組成物、より正確には、本発明の化合物の上記特定の態様の何れか1に従う化合物または薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

10

【0048】

本発明の更に詳しい態様、側面および特徴は以下の態様i)、以下を参照されたい:

i) ここで記載される単位用量形態の医薬組成物であって、約0.05 ~ 約2000 mg、好ましくは約0.1 ~ 約500 mgおよび更に好ましくは約1.0 ~ 約100 mg で前記本発明に従う化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【0049】

ii) トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、コレステロールアシルエステルまたはステロイドアシルエステルに対するホルモン感受性リパーゼの脂肪分解活性を阻害する医薬品として使用するためのここで記載される使用するための医薬組成物であって、前記組成物が、本発明に従う化合物または薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物。

20

【0050】

iii) ここで記載される経口投与用の医薬組成物。

【0051】

iv) ここで記載される経鼻、経皮的、経肺または非経口用の医薬組成物。

【0052】

v) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の使用医薬組成物。

【0053】

vi) ホルモン感受性リパーゼの阻害のための本発明に従う化合物の使用。

【0054】

vii) トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、コレステロールアシルエステルまたはステロイドアシルエステルに対するホルモン感受性リパーゼの脂肪分解活性の阻害のための医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の使用。

30

【0055】

viii) 以下のa)~d)をすることが好ましい何れかの障害の治療または予防のための医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の使用; a)遊離脂肪酸、グリセロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、インスリンおよび/またはグルコ-スの血漿濃度を調節すること; および/または b)細胞内トリアシルグリセロールおよびコレステロールエステルストア、脂肪酸、脂肪酸エステル、例えば、ジアシルグリセロール、ホスファチジン酸、長鎖アシル-CoA's 並びにシトラートまたはマロニル-CoAの細胞内濃度を調節すること; および/または c)脂肪組織、骨格筋、肝または膵細胞のインスリン感受性を増加すること; および/または d)膵細胞からのインスリン分泌を調節すること。

40

【0056】

ix) ここで、前記障害が、インスリン抵抗性、1型糖尿病、2型糖尿病、代謝性症候群X、障害されたグルコ-ス耐性、高血糖、異脂肪血症、肥満症、アテロ-ム性動脈硬化、高血圧症、リポタンパク質代謝異常およびその何れかの組み合わせからなる群より選択される上記の使用。

【0057】

x) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の異脂肪血症を治療および/または予防のための使用。

50

【 0 0 5 8 】

xi) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の高脂質血症を治療および/または予防のための使用。

【 0 0 5 9 】

xii) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の高血糖を治療および/または予防のための使用。

【 0 0 6 0 】

xiii) 本発明に従う化合物のHbA_{1c}を低下するための使用。

【 0 0 6 1 】

xiv) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の障害されたグルコ-ス耐性治療および/または予防のための使用。 10

【 0 0 6 2 】

xv) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の代謝性症候群Xの治療および/または予防のための使用。

【 0 0 6 3 】

xvi) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物のアテロ-ム性動脈硬化の治療および/または予防のための使用。

【 0 0 6 4 】

xvii) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の障害されたグルコ-ス耐性から2型糖尿病への進行の遅延または予防のための使用。 20

【 0 0 6 5 】

xviii) 医薬組成物の製造のための本発明に従う化合物の非インスリン要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延または予防のための使用。

【 0 0 6 6 】

xix) ここで、更なる抗糖尿病薬、抗肥満症、降圧薬または食欲調節薬が使用される上記適用の何れかに従う使用。

【 0 0 6 7 】

xx) ここで、メトホルミンもまた使用される上記の何れかに従う使用。

【 0 0 6 8 】

xxi) 2型糖尿病の治療および/または予防のための医薬組成物の製造。 30

【 0 0 6 9 】

xxii) ホルモン感受性リパーゼの活性を調節することが望ましいここで記述された通りの患者の障害を治療する方法であって、当該方法が、それを必要とする対象に対して治療学的有効量の本発明に従う化合物または薬学的に許容される塩を投与することを具備する方法。

【 0 0 7 0 】

xxiii) ホルモン感受性リパーゼの活性を低下することが望ましいここで記述された通りの患者の障害を治療する方法であって、当該方法が、それを必要とする対象に対して治療学的有効量の本発明に従う化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを具備する方法。 40

【 0 0 7 1 】

xxiv) 上記の方法であって、ここで、前記投与が経口、経鼻、経皮、経肺または非経口的な経路により実施される方法。

【 0 0 7 2 】

xxv) 上記の方法であって、ここで、前記障害が、インスリン抵抗性、1型糖尿病、2型糖尿病、代謝性症候群X、障害されたグルコ-ス耐性、高血糖、異脂肪血症、肥満症、アテロ-ム性動脈硬化、高血圧症、リポタンパク質代謝異常およびその何れかの組み合わせからなる群より選択される方法。

【 0 0 7 3 】

xxvi) 上記何れか1つの方法であって、ここで、当該化合物の治療学的有効量が、一日 50

当たり、約0.05～約2000 mg、好ましくは約0.1～約500 mgおよび更に好ましくは約1.0～約100 mgの前記化合物である方法。

【0074】

xxvii) 上記何れかの方法であって、ここで、更なる抗糖尿病薬、抗肥満症、降圧薬または食欲調節薬が当該患者に投与される方法。

【0075】

xxviii) 上述の何れかの方法であって、ここで、メトホルミンもまた当該患者に対して投与される方法。

【0076】

本発明はまた、式Iの当該化合物の薬学的に許容される塩も含む。そのような塩は、薬学的に許容される酸付加塩、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される金属塩、アンモニウムおよびアルキル化アンモニウム塩を含む。酸付加塩は、無機酸塩、並びに有機酸塩を含む。代表的な例である適切な無機酸は、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、リン酸、硫酸、硝酸などを含む。代表的な例である適切な有機酸は、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、琥珀酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモ酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルフェート、ニトレート、ホスフェート、ペルクロラート、ボラート、アセテート、ベンゾエート、ヒドロキシルナフトエート、グリケロホスフェート、ケトグルタレートなどを含む。薬学的に許容される無機または有機の酸付加塩の更なる例は、以下に記載される薬学的に許容される塩を含む：J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2：これは参照することによりここに組み込まれる。例である金属塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、亜鉛、カルシウム塩などを含む。アミンおよび有機のアミンの例は、以下を含む；アンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、テトラメチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-ベンジル-フェニル-エチル-アミン、N-メチル-D-glucアミン、グアニジンなど。陽イオン性のアミノ酸の例は以下を含む：リジン、アルギニン、ヒスチジンなど。

10

20

30

【0077】

適用可能な酸付加塩は、溶媒中、例えば、エチルアセテート、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサンなどの中で、強酸で処理することにより調製する。溶媒の混合物も使用してよい

本発明の一部を形成する式Iの化合物の種々の多型は、異なる条件下で式Iの化合物を結晶化することにより製造してよい。例えば、通常使用される異なる溶媒、またはそれらの混合物を使用しての結晶化；異なる温度での結晶化；冷却の種々の方法、超急速から非常に遅い速度に及ぶ方法での結晶化；など。多形はまた、当該化合物を加温または融解した後、緩慢にまたは急速に冷却することにより得られてもよい。多型の存在は、ソリッドプローブNMR分光法、IR分光法、ディファレンシャルスキヤニング熱量測定、粉末X線回折などまたはそのような他の技術により測定することが可能である。

40

【0078】

本発明はまた、当該式I化合物のプロドラッグも含み、これは投与において、活性薬理学的物質になる前の代謝過程により化学的変換を受ける。一般的には、そのようなプロドラッグは、当該式Iの化合物の機能誘導体であり、これはインビボにおいて容易に所望の当該式Iの化合物に変換され得る。適切なプロドラッグ誘導体の慣習的な選択および製造は、例えば、以下に記載される「Design of Prodrugs」、ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

本発明はまた、式Iの化合物の活性代謝産物も含む。

50

【0079】

本発明はまた、活性成分として少なくとも1つの式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を1以上の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

【0080】

更に、本発明は、式Iの化合物またはそれらの互変異性型、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩または薬学的に許容されるその溶媒和化合物のな血漿FFAの濃度を減少することが望ましい、例えば、上述の状態のような状態などの、障害の治療および/または予防のための医薬組成物の製造のための使用に関する。

【0081】

もう一つの側面において、本発明は、2型糖尿病、インスリン抵抗性、代謝性症候群 X、障害されたグルコース耐性、異脂肪血症およびリポタンパク質代謝異常の治療および/または予防の方法に関する。

【0082】

更なる側面において、本発明は、2型糖尿病、インスリン抵抗性、代謝性症候群 X、障害されたグルコース耐性、異脂肪血症およびリポタンパク質代謝異常の治療および/または予防のための医薬組成物の製造のための式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

【0083】

更なる側面において、式Iの当該化合物は、障害されたグルコース耐性から2型糖尿病への進行の遅延または予防のために有用である。

【0084】

更なる側面において、式Iの当該化合物は、非-インスリン要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延または予防のために有用である。

【0085】

もう一つの側面において、式Iの当該化合物は、トリグリセリド濃度を減少し、それによって糖尿病および/または肥満症などの病気および障害の治療および/または予防のために有用である。

【0086】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、高血糖、高HBA_{1c}濃度、高インスリン血症、1.5型糖尿病、成人における不顕性自己免疫性糖尿病、成熟期発症糖尿病(maturity onset diabetes)、細胞アポトーシス、血色素症、障害されたグルコース耐性、障害された空腹時グルコース、代謝性症候群 X、インスリン抵抗性、障害された脂質耐性、嚢胞性線維症関連糖尿病、多嚢胞性症候群および妊娠性糖尿病の治療のために有用である。

【0087】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、肥満症、異脂肪血症、糖尿病性異脂肪血症、高脂質血症、高トリグリセリド血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高血圧症、本態性高血圧症、急性高血圧緊急時(acute hypertensive emergency)、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、間欠性跛行(アテローム性動脈硬化性閉塞(atherosclerosis obliterans))、循環器病、心筋症、心臓肥大、左心室肥大、冠動脈疾患、初期冠状動脈疾患、心不全、運動負荷、慢性心不全、軽症慢性心不全、不整脈、心臓調律異常(cardiac dysrhythmia)、シンコピー(syncopy)、心発作、心筋梗塞、Q波心筋梗塞、脳卒中、急性冠動脈症候群、狭心症、不安定狭心症、心臓バイパス再閉塞、拡張期障害、収縮期障害、非Q波心筋梗塞、術後分解性変化(catabolic changes after surgery)、急性膵炎および過敏性大腸炎症候群の治療のために有用である。

【0088】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、糖尿病性網膜症、バックグラウンド網膜症(background retinopathy)、前増殖型網膜症(preproliferative retinopathy)、増幅型網膜症(proliferative retinopathy)、横斑性浮腫(macular edema)、白内障、

10

20

30

40

50

腎障害、ネフローゼ症候群、糖尿病性腎障害、ミクロアルブミン尿症、マクロアルブミン尿症、ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、遠心性対称性感覚運動多発ニューロパチー、および糖尿病性自律神経性ニューロパチーの治療のために有用であってよい。

【0089】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、患者における細胞の数の増加、患者における細胞のサイズの増加、または細胞増殖への刺激、それを必要とする患者における細胞機能およびインスリン分泌の調節のために有用であり、そのような方法は、それを必要とする患者に対して式Iの化合物の有効量を投与することを具備する。

【0090】

本発明の当該化合物はまた、それを必要とする患者における体重減少のために有用である。

10

【0091】

本発明の当該化合物はまた、上述の疾患の体重の中枢性治療のために有用である。

【0092】

本発明の当該化合物はまた、それを必要とする患者における脂肪の再分布のために有用である。

【0093】

本発明の当該化合物はまた、それを必要とする患者における中枢性脂肪(central fat)の再分布のために有用である。

【0094】

本発明の当該化合物はまた、中枢性肥満症を減少または予防するために有用である。

20

【0095】

本発明の当該化合物はまた、摂食後の血清脂質の可動域を減少するために有用である。

【0096】

本発明の当該化合物はまた、脂肪酸酸化障害、例えば、MCADなどの治療のために有用である。

【0097】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、コレステロールが前駆体である疾患、状態または障害の治療のために有用である。そのような疾患、状態または障害はテストステロンに関してよく、例えば、男性の避妊、過剰なテストステロン濃度、PCOSおよび前立腺癌などに関してよい。それらはまた、コルチゾールまたはコルチコトロピン、例えば、クッシング疾患に関してよい。

30

【0098】

本発明の当該化合物はまた、癌の治療のために有用である。従って、式Iの当該化合物は、インスリノーマ(膵島細胞腫)、例えば、悪性インスリノーマおよび多発性インスリノーマ、脂肪細胞癌、例えば、リポカルカルコノーマ(lipocarcinoma)の治療のために有用であってよい。

【0099】

本発明の当該化合物はまた、褐色細胞種およびカテコールアミン内分泌の増加を伴う他の疾患の治療のために使用されてもよい。

40

【0100】

本発明の当該化合物はまた、前立腺癌、例えば、アデノカルシノーマの治療のために有用である。

【0101】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、肝脂肪変性の治療のために使用されてもよい。

【0102】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、肝硬変の治療のために使用されてもよい。

【0103】

50

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、AIDSまたはAIDS関連疾患、状態または障害の治療のために使用されてもよい。

【0104】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は、脂肪異栄養症治療のために使用されてもよい。

【0105】

更なるもう一つの側面において、式Iの当該化合物は乳酸アシドーシスの治療のために試用されてもよい。

【0106】

更なる側面において、本発明の当該化合物はCNS疾患、状態または障害の治療のために使用されてもよい。

10

【0107】

従って、本発明の当該化合物はパーキンソン病、アルツハイマー病、ADHD(Attention Deficit Hyperactivity Disorder)、摂食障害、例えば、過食症、食欲不振症など、鬱病、不安、認知記憶障害、加齢関連認知低下、軽度認知障害および統合失調症などの治療のために使用されてよい。

【0108】

もう一つの側面において、本発明の当該化合物は、炎症性障害、例えば、関節リウマチ、乾癬、全身性炎症性応答症候群、敗血症などの治療のために使用してよい。

【0109】

式Iの当該化合物はまた、1以上の更なる薬学的活性物質、例えば、抗肥満薬、抗糖尿病薬、抗高血圧薬、糖尿病から生じるおよび関連する合併症の治療および/または予防のための薬などから、肥満症から生じるおよび関連する合併症および障害のための薬などから選択される1以上の更なる薬学的活性物質と組み合わせて投与されてもよい。

20

【0110】

従って、本発明の更なる側面において、式Iの当該化合物は、1以上の抗肥満薬または食欲調節薬と組み合わせて投与されてもよい。

【0111】

そのような薬剤は、以下からなる群より選択されてよい：CART (コカイン・アンフェタミン調節転写物(cocaine amphetamine regulated transcript)アゴニスト、NPY (ニューロペプチド Y)アンタゴニスト、MC4 (メラノコルチン4)アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF(腫瘍壊死因子)アゴニスト、CRF (コルチコトロピン放出因子)アゴニスト、CRF BP (コルチコトロピン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチン(urcocortin)アゴニスト、 α 3アゴニスト、MSH (メラノサイト - 刺激ホルモン)アゴニスト、MCH (メラノサイト・コンセントレーティング・ホルモン(melanocyte-concentrating hormone))アンタゴニスト、CCK (コレシストキニン)アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、混合セロトニンおよびノルアドレナリン作動性化合物、5HT(セロトニン)アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH (サイレオトロピン放出ホルモン(thyrotropin releasing hormone)アゴニスト、UCP 2または3(脱共役(uncoupling)タンパク質 2または3)モジュレーター、レプチンアゴニスト、DA アゴニスト(プロモクリプチン、ドプレキシン)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、RXR (レチノイドX 受容体)モジュレーターまたはTR α アゴニスト。

30

40

【0112】

本発明の1態様において、抗肥満薬はレプチンである。

もう一つの態様において、抗肥満薬はデキサムフェット(dexamphet)アミンまたはアンフェタミンである。

【0113】

もう一つの態様において、抗肥満薬はフェンフルラミン(fenfluramine)またはデキセフェンフルラミン(dexfenfluramine)である。

50

【0114】

更なるもう一つの態様において、抗肥満症薬はシブトラミン(sibutramine)である。

【0115】

更なる態様において、抗肥満症薬はオルリスタット(orlistat)である。

【0116】

もう一つの態様において、肥満症薬はマジンドールまたはフェンテルミン(phentermine)である。

【0117】

適切な抗糖尿病薬は、インスリン、エキセンジン-4(exendin-4)、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)およびその誘導体を含み、例えば、WO 98/08871(Novo Nordisk A/S)に開示される物質、これは引用によりここに組み込まれ、並びに、経口活性低血糖薬を含む。

10

【0118】

当該経口活性低血糖薬は、好ましくはスルホニルウレア、ピグアニド、メグリチニド、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、例えば、WO 99/01423(Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.)に開示されるもの、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネルオープナー、例えば、WO 97/26265およびWO 99/03861(Novo Nordisk A/S)に開示されるもの(これらは引用することによりここに組み込まれる)、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)阻害剤、糖新生および/またはグリコーゲン分解の刺激に関連する肝臓酵素阻害剤の阻害剤、グルコース取り込みモジュレーター、抗高脂血症薬および抗脂肪血症剤などの脂質代謝を修飾する化合物、例えば、HMG CoA阻害剤(スタチン)、食物摂取を低下する化合物、RXRアゴニストおよび細胞のATP-依存性カリウムチャンネルにおいて作用する薬などを含む。

20

【0119】

本発明の1態様において、式Iの当該化合物はインスリンと組み合わせて投与される。

【0120】

更なる態様において、式Iの当該化合物はスルホニルウレア、例えば、トルムタミド、グリベンクラミド、グリピジドまたはグリカジドなどと組み合わせて投与される。

【0121】

もう一つの態様において、式Iの当該化合物は、ピグアニド、例えば、メトホルミンと組み合わせて投与される。

30

【0122】

更なるもう一つの態様において、式Iの当該化合物は、メグリチニド、例えば、レパグリニドまたはセナグリニド(senaglinide)と組み合わせて投与される。

【0123】

更なる態様において、式Iの当該化合物は、グルコシダーゼ阻害剤、例えば、ミグリトールまたはカルボースと組み合わせて投与される。

【0124】

もう一つの態様において、式Iの当該化合物は、細胞のATP依存性カリウムチャンネルにおいて作用する薬剤、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリカジドまたはレパグリニドと組み合わせて投与される。

40

【0125】

更に、式Iの当該化合物は、ナテグリニド(nateglinide)と組み合わせて投与される。

【0126】

更なるもう一つの態様において、式Iの当該化合物は、抗高脂血症薬または抗脂質血症薬、例えば、コレステラミン、コレステポール、クロフィブラート、ゲムフィプロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコールまたはデキストロチロキシシンオキシシンと組み合わせて投与される。

【0127】

更なる態様において、式Iの当該化合物は、上述の化合物の一よりも多くと組み合わせて投与され、例えば、スルホニルウレアとメトホルミン、スルホニルウレアとカルボース

50

、レパグリニドとメトホルミン、インスリンとスルホニルウレア、インスリンとメトホルミン、インスリン、インスリンおよびロバスタチンなどの組み合わせにおいて投与される。

【0128】

更に、式Iの当該化合物は、1以上の抗高血圧症薬と組み合わせて投与されてもよい。抗高血圧薬の例は、ブロッカー、例えば、アルプレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドール、プロプラノロールおよびメトプロロール、ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害剤、例えば、ベナゼプリル、カプトプリル、アラートリオプリル(alatriopril)、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、キナプリルおよびラミプリル(ramipril)、カルシウムチャンネルブロッカー、例えば、ニフェジピン、フェロジピン(felodipine)、ニカルジピン、イスラジピン(isradipine)、ニモジピン(nimodipine)、ジルチアゼム(diltiazem)およびベラパミル、およびブロッカー、例えば、オキサゾシン、ウラピジル(urapidil)、プラゾシン(prazosin)およびテラゾシン(terazosin)などの組み合わせにおいて投与されてもよい。更なる参考は、レミントン(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995)が挙げられる。

10

【0129】

何れかの適切な式Iの当該化合物と1以上の上述の化合物および任意の1以上の更なる薬理活性物質との何れか適切な組み合わせが本発明の範囲に含まれるべきであるとみなされることが理解されるべきである。

20

【0130】

本発明の当該化合物は、単独で投与されてもよく、または薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、単回投与量または複数回の投与量で投与されてもよい。本発明に従う当該医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤、並びに何れかの他の公知の補助剤および賦形剤と、レミントンに開示されるもののような通常の技術に従って製剤化されてもよい(Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995)。当該組成物は、通常の形態、例えば、カプセル、錠剤、エアロゾル、溶液、懸濁液または局所的な適用であってもよい。

【0131】

当該医薬組成物は、何れか適切な経路、例えば、経口、経直腸、経鼻、経肺、局所(バツカルおよび舌下を含む)、経皮、嚢内、腹腔内、腔内および非経口(皮下、筋肉内、くも膜下腔内、静脈内および皮内を含む)経路による投与のために特定の目的をもって製剤化されてもよく、経口経路が好ましい。好ましい経路は一般的な状態および治療されるべき当該対象の年齢、治療されるべき状態の性質、および選択された活性成分に依存するであろうことは理解されるであろう。

30

【0132】

経口投与のための医薬組成物は、固体の投与形態、例えば、カプセル、錠剤、糖衣錠、ピル、口内錠、粉末および顆粒を含む。適切である場合、それらは、例えば、腸溶コーティングなどのコーティングを施されてもよく、またはそれらは、当該活性成分が調節された放出、例えば、持続する若しくは延長された放出を提供するように当該分野で周知の方法に従って製剤化されてもよい。

40

【0133】

経口投与のための液体投与形態は、溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含む。

【0134】

非経口投与のための医薬組成物は、滅菌した水性および非水性注射可能な溶液、分散系、懸濁剤、またはエマルジョン、並びに使用前に注射可能な溶液または分散系に再構成されるべき粉末を含む。デポの注射可能な製剤もまた、本発明の範囲内であると考えられる。

50

【0135】

その他の適切な投与形態は、坐薬、スプレー、軟膏、クリーム、吸入剤、経皮パッチ、インプラントなどを含む。

【0136】

当該化合物の治療用の投与量は、投与の頻度および方法、治療される対象の性別、年齢、体重および一般的な状態、治療される状態の性質および重症度および治療されるべき何れの付随する疾患および当業者に対して明らかな他の因子に依存するであろう。当該製剤は、都合よく、当業者に公知の方法により単位用量形態にあってよい。1態様において、単位用量形態にある当該組成物は、約0.05～約200mg、好ましくは約0.1～約500mgの式Iの当該化合物の薬学的に許容される塩を含む。

10

【0137】

更なる態様において、当該医薬組成物は、経口、経鼻、経皮、経肺または非経口投与のためのものである。

【0138】

非経口経路、例えば、静脈内、くも膜下腔内、および同様な投与経路などの経路の典型的な用量は、経口投与のために使用される用量の約半分のオーダーである。

【0139】

本発明の当該化合物は、一般的に、遊離型の物質または薬学的に許容されるその塩が利用される。1例は、遊離塩基の有用性を有する化合物の酸付加塩である。本発明の化合物は遊離塩基を含み、そのような塩は当該化合物の溶液または懸濁液を化学的に等価の薬学的に許容される酸、例えば、無機および有機酸などで処理することによる通常の方法においてにおいて製造される。代表的な例は上述される。ヒドロキシ基を有する化合物の生理的に許容される酸は、ナトリウムまたはアンモニウムイオンなどの適切なカチオンとの訓示あわせにおいて、前記化合物のアニオンを含む。

20

【0140】

非経口投与のためには、当該式Iの化合物の滅菌水溶液、水性プロピレングリコールまたはゴマまたはピーナッツ油における溶液が使用されてもよい。そのような水溶液は、必要であれば適切に緩衝されるべきであり、および当該液体希釈剤は最初に十分な塩類またはグルコースで等張性を与えられるべきである。当該水溶液は、特に、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与のための適切である。使用される当該滅菌水性媒体は、全て当業者に公知の標準的な技術により容易に入手可能である。

30

【0141】

適切な薬学的担体は、不活性な固体希釈剤または充填剤、滅菌水溶液および種々の有機溶媒を含む。適切な担体の例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエートキシル化ヒマシ油、ピーナッツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、石膏、ショ糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、セルロースのステアリン酸または低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロースおよびポリビニル-ピロリドンである。同様に、当該担体または希釈剤は、当該分野で公知の何れの持続放出物質、例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートなど、を単独でまたはワックスとの混合で含んでもよい。当該製剤は、また、湿潤剤、懸濁剤、保存剤、甘味剤または香味剤を含んでもよい。

40

【0142】

本発明の当該化合物と当該薬学的に許容される担体を組み合わせることにより形成された当該医薬組成物は、続いて、該開示した経路の投与のために適切な種々の用量形態において容易に投与される。当該製剤は、都合よく、薬学の分野において公知の方法により単位投与量形態にすることが可能である。

【0143】

経口投与に適切な本発明の製剤は、分離した単位、例えば、カプセル、錠剤、などとし

50

てもよく、各々が予め決められた量の活性成分を含んでもよく、およびこれらは適切な賦形剤を含んでもよい。これらの製剤は、粉末または顆粒の形態であってもよく、水性または非水性液体の溶液または懸濁液であってもよく、または水中油または油中水液体エマルジョンであってもよい。

固体担体が経口投与のために使用される場合、当該製剤は、錠剤化されても、硬ゼラチンカプセル中で粉末またはペレット形態で配置されてもよく、またはトローチまたは口内錠の形態であってもよい。固体担体の量は、広く変動するが、通常は、約25 mg ~ 約1 gであるだろう。液体担体を使用される場合、当該製剤は、シロップ、エマルジョン、軟ゼラチンカプセルまたは滅菌注射可能な液体、例えば、水性若しくは非水性液体懸濁液若しくは溶液など、の形態にあってもよい。

【0144】

通常の錠剤化技術により製造され得る典型的な錠剤は、以下の成分を伴うコア：5 mgの活性化化合物(遊離化合物またはその塩として)を、1.5 mgのコロイド状ケイ素ジオキシド(Aerosil)、70 mgのセルロース、ミクロ結晶(Avicel)、7.5 mgの修飾されたセルロースガム(Ac-di-Sol)およびステアリン酸マグネシウム(q.s.)を、約9mgのHPMCおよび約0.9 mgのマイワセット9-40T(フィルムコーティングのための可塑剤として使用されるアシル化モノグリセリド)のコーティング剤を伴って含んでもよい。

【0145】

本発明の当該化合物は、それを必要とする哺乳類、特にヒト、である患者に対して投与されてよい。そのような哺乳類は、また、家畜、例えば、家庭内のペットなど、および野生動物などの非家畜の両方の動物を含む。

【0146】

本発明の更なる側面において、式Iの当該化合物は、更なる薬理的活性物質、例えば、インスリン抵抗性および疾患の治療および/または予防のための他の化合物を含む抗糖尿病または他の薬学的活性物質と組み合わせて投与されてもよく、ここで、インスリン抵抗性は、病態生理学的な機序である。

【0147】

更に、式Iの当該化合物は、抗肥満薬または食欲調節薬との組み合わせで投与されてもよい。

【0148】

薬理学的方法

式Iの化合物は、インビトロでそれらのHSLに対する有効性および効力を評価されてもよく、そのような評価が以下に記載されるように実行されてもよい。

【0149】

アッセイ

ホルモン感受性リパーゼ(HSL)

材料：ホルモン感受性リパーゼは、Dr. Cecilia Holmにより、Lund University Swedenから提供され、並びにDr. Holmにより使用される試薬およびプロトコルを使用してNovo Nordisk (NN)が産生および精製した。使用した基質：アマシャム(Amersham, Buckinghamshire, U.K. cat No. TRA191; 5-20 Ci/mmol)からのトルエンに溶解した状態での³H-標識化トリオレイン(TO)、トリオレイン(Sigma, Cat. No. T-1740)、通常の方法によりNovo Nordisk (NN)により製造されたフルオロクロム-ラベル化トリアシルグリセリド(cis-オクタデカン-9-エン酸 2-[12-(7-ニトロベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-イルアミノ)-ドデカノイル-オキシ]-1-cis-オクタデカン-9-エノイル-オキシ-メチルエチルエステル)、およびAmersham Pharmabiotech(UK)との共同で製造されたWO 01/073442 に記載の1, 3-(ジ-[³H]-ステアリン)、2-(PEG-ビオチン)グリセロール。ホスファチジルコリン(PC)およびホスファチジイノシトール(PI)はシグマ(Sigma (St Luis MO cat. Nos. P-3556 およびP-5954、それぞれ))から得た。他の全ての試薬は市販のグレードのものであり、商業的な供給元から得た。

【0150】

方法

3190.1: 10 μ M サンプル濃度での化合物によるホルモン感受性リパーゼの百分率阻害の決定するためのアッセイ。

【0151】

フルオロクロム標識化とトリアセルグリセリドおよびリン脂質の脂質エマルジョンを基質として標準濃度の高度精製HSL(600ng/mL最終濃度に対応する12 μ g/mL 初期濃度)と共に使用した。BSAをプロダクトアクセプターとして添加する。当該脂質相から水(BSA)相へのフルオロクロムの移動は、フルオロクロムの蛍光特性を変化する。当該変化は励起波長450nm、蛍光波長545nmの蛍光計でモニター可能である。

【0152】

化合物およびHSL (20 μ L 化合物、10 μ L 酵素および70 μ L PED-BSA 緩衝液)のプレインキュベートを30分間25 $^{\circ}$ C で、基質(100 μ L)の添加前に行う。形成された生成物の量は120分間37 $^{\circ}$ C でのインキュベートした後に測定する。結果は、非阻害サンプル(化合物なし)に対する百分率活性で相対的に示した。

【0153】

3190.2: 化合物によるホルモン感受性リパーゼの阻害についての IC_{50} を決定するためのアッセイ。標準濃度の化合物は100 μ Mおよび5倍希釈(10 μ Mの最終濃度および5倍に対応する初期濃度)である。

【0154】

フルオロクロム標識化トリアシルグリセリドおよびリン脂質との脂質エマルジョンを基質として、標準濃度の高純度HSL(600ng/mLに対応する12 μ g/mLの初期濃度)と使用する。BSAはプロダクトアクセプターとして添加する。当該脂質相から水(BSA)相へのフルオロクロムの移動は、フルオロクロムの蛍光特性を変化する。その変化は、励起波長450nmおよび蛍光波長545nmの蛍光計でモニター可能である。

【0155】

化合物およびHSL (20 μ L 化合物、10 μ L 酵素および70 μ L PED-BSA 緩衝液)を、30分間、25 $^{\circ}$ C でプレインキュベーションを基質(100 μ L)を添加する前に行う。生成物の量は、120分間、37 $^{\circ}$ C でのインキュベートの後に測定する。

【0156】

結果は、4PLフィットの得られた活性データの後に IC_{50} 値として得る。

【0157】

以下の表は、式Iの化合物の IC_{50} 値を示す：

【表1】

化合物を製造した例番号	IC_{50} 値、 μ M
1	0.4
3	0.04
4	0.4

【0158】

略語

以下の例において、以下の用語は以下の一般的な意味を有することを意図する：g はグラム、h は時間、mg はミリグラム、MHzはメガヘルツ、min は分、mmol はミリモル、mL はミリリットル、ppm は100万分あたりの部分、psi は、平方インチあたりのポンド、APC I は大気圧化学的イオン化、ESIはエレクトロスプレーイオン化、m/z は負荷比に対する質量、Mp は融点、MS は質量分光法、HPLC は高速液体クロマトグラフィ、RP は逆相、HPLC-MS は高速液体クロマトグラフィ質量分光法、NMR は核磁気共鳴分光法、 t_r は保持時間、DMSO- d_6 is ヘキサジユウテリオジメチルスルホキシド。

【0159】

HPLC-MS

以下の機器類が用いられる：

10

20

30

40

50

- ・Hewlett Packard series シリ-ズ1100 G1312Aピンポンプ
- ・Hewlett Packard series シリ-ズ1100 カラムコンパ-トメント
- ・Hewlett Packard series シリ-ズ1100 G1315A DAD ダイオ-ドアレイ検出器
- ・Hewlett Packard series シリ-ズ1100 MSD
- ・Sedere 75 蒸発光散乱検出器
- ・機器はHP Chemstationソフトウェアにより制御される。

【 0 1 6 0 】

- ・HPLCポンプは以下を含んだ2つの溶出剤リザ-バに接続される。

【表 A】

A:	水中の 0.05% TFA
B:	アセトニトリル中の 0.05% TFA

10

当該分析は、40 で、適切なサンプル量(好ましくは1 μ L)で当該カラムに注入され、アセトニトリルのグラジエントで溶出された。

【 0 1 6 1 】

当該DADの後、当該流出は、分けて回収し、ELSに対して約1mL/minで、MSに対して0.5mL/minを回収する。

【 0 1 6 2 】

The HPLC 条件、検出器の設定および質量分光器の設定は以下の通りに使用された:

20

方法 A:

【表 B】

カラム;	Waters Xterra MS C ₁₈ 5 μ m 3 mm id x 50 mm
グラジエント:	5% - 100% アセトニトリル、リニア、during 7.5 min 1.5ml/min
滞留時間:	210 nm (DAD から排出された類似体) ELS (ELS から排出された類似体)
MS:	Ionization mode API-ES、Scan 100-1000 amu step 0.1 amu

30

方法 B:

【表 C】

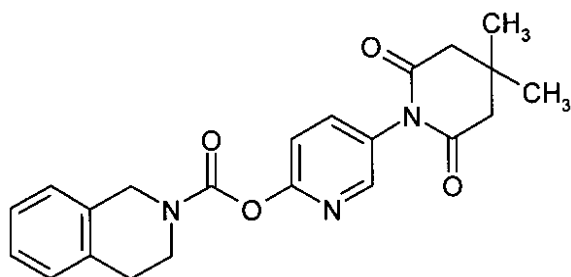
カラム:	Waters Xterra MS C ₁₈ 5 μ m 3 mm id x 50 mm
グラジエント:	5% - 95% アセトニトリル、リニア、during 3.5 min at 2.7ml/min
滞留時間:	210 nm (DADから排出された類似体) ELS (ELSから排出された類似体)
MS:	Ionisation mode API-ES、Scan 100-1000 amu 工程 0.1 amu

40

例 1

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']-ピピリジニル6'-イル-エステル

【化2】



【0163】

10

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル塩化物(7.83 g、40.0 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中の6'-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-[1,3']ピリジニル2,6ジオン(9.37 g、40.0 mmol)および1,4-ジアザビシクロ-[2.2.2]-オクタン(4.49 g、40.0 mmol)の攪拌溶液に対して添加した。1.5時間の攪拌の後、その溶液を濾過し、水を当該濾液に対して添加した。その黄色沈殿物を吸引および真空乾燥機における乾燥により単離した。エチルアセテート/ヘプタンから結晶化し、表題化合物を得た(9.68 g、62% yield)。Mp: 156-158 °C。

【0164】

20

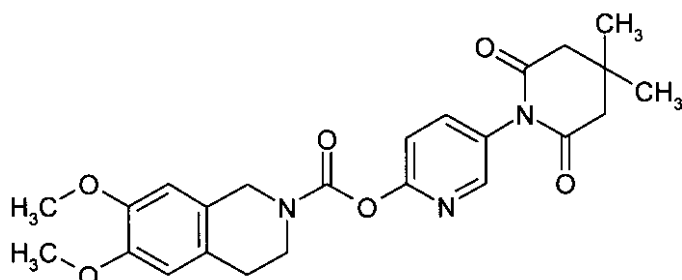
¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.22 (s、6H)、2.70 (s、4H)、2.97 (q、2H)、3.82 (t、1H)、3.91 (t、1H)、4.73 (s、1H)、4.87 (s、1H)、7.11-7.29 (m、5H)、7.52 (dd、1H)、8.11 (d、1H); HPLC-MS (方法 A): m/z = 394 (M+H)⁺; t_r = 3.91 min。

【0165】

例2

6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピリジニル6'-イル エステル

【化3】



30

【0166】

ホスゲン(トルエン5mL中で20%)を、ジクロロメタン中の6'-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-[1,3']ピリジニル2,6ジオン(234 mg、1.00 mmol)およびN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(0.19 g、1.1 mmol)攪拌溶液に対してシリンジにより緩徐に添加する。室温での1.5時間の攪拌の後、当該溶媒を真空で蒸発し、その残渣をジクロロメタンに再溶解する。0 で、この溶液を、ジクロロメタン(4 mL)中の6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンハイドロクロライド(213 mg、0.92 mmol)および1,4-ジアザビシクロ-[2.2.2]-オクタン(0.11 g、1.00 mmol)の溶液に対して緩徐に添加する。一晩の攪拌の後、その溶液を水で2回抽出する。そのジクロロメタン層を蒸発し、その残基を分取HPLCにより精製する。エチルアセテートから再結晶化し、表題化合物を得た(10 mg、収率2.4%)。

40

【0167】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.22 (s、6H)、2.70 (s、4H)、2.88 (q、2H)、3.80 (t、1H)、3.86 (s、3H)、3.88 (s、3H)、3.90 (t、1H)、4.67 (s、1H)、4.79 (s、1H)、6.62 (d、1H)、6.67 (s、1H)、7.28 (m、1H)、7.52 (dd、1H)、8.11(d、1H); HPLC-MS (方法 A): m/z = 454 (M+H)⁺; t_r = 3.24 min。

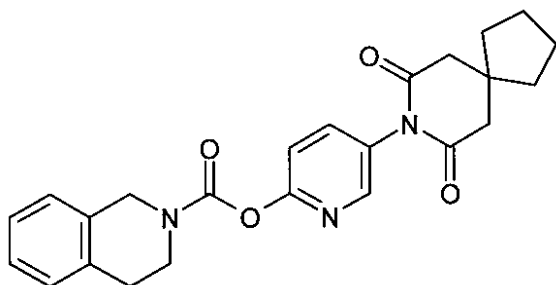
50

【 0 1 6 8 】

例 3

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(7,9-ジオキソ-8-アザスピロ[4.5]dec-8-イル)ピリジン-2-イル エステル

【化 4】



10

【 0 1 6 9 】

工程 A:

4,4-テトラメチレングルタル酸無水物 (25 g、149 mmol) を、ジクロロメタン (150 mL) 中の5-アミノ-2-メトキシピリジン (18.45 g、149 mmol) の攪拌溶液に対して添加した。室温で3時間の攪拌の後、チオニル塩化物 (16.2 mL、1.5 equiv.) を緩徐に添加した。3.5時間の室温での攪拌の後、ジエチルエーテル (500 mL) を添加し、その淡紅色固体を吸引により分離し、ジエチルエーテルで徹底的に洗浄し、真空乾燥機において乾燥し、8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9ジオン ハイドロクロライド (46.5 g、収率 101%) を得た。

20

【 0 1 7 0 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 1.55 (m, 4H)、1.68 (m, 4H)、2.77 (s, 4H)、3.89 (s, 3H)、6.91 (d, 1H)、7.50 (dd, 1H)、7.92 (d, 1H)、9.12 (br.s, 1H); HPLC-MS (方法 B): $m/z = 275$ (M+H) $^+$; $t_r = 1.45$ min。

【 0 1 7 1 】

工程 B:

8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9ジオン ハイドロクロライドをクーゲルローオープン (kugelrohr oven) において180 °C で 10~15 分加熱した。その粗8-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[4.5]-デカン-7,9ジオンを次の工程に更なる精製なしで使用した。

30

【 0 1 7 2 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 1.52 (m, 4H)、1.67 (m, 4H)、2.70 (s, 4H)、6.33 (d, 1H)、7.18 (dd, 1H)、7.30 (d, 1H)、11.73 (br.s, 1H); HPLC-MS (方法 B): $m/z = 261$ (M+H) $^+$; $t_r = 1.01$ min。

【 0 1 7 3 】

工程 C:

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル塩化物 (8.61 g、44.0 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の8-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-7,9ジオン (10.41 g、40.0 mmol) および1,4-ジアザビシクロ-[2.2.2]-オクタン (4.94 g、44.0 mmol) の混合物に対して添加した。一晩の室温での攪拌の後、水を添加し、その固体物質を吸引により分離した。当該固体をジクロロメタンに溶解し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空で蒸発させた。その残渣をエチルアセテート/ヘプタンから再結晶化し、続いて、純粋エチルアセテートから第二の結晶化を行ない、表題化合物 (7.92 g、収率 47%) を得た。

40

【 0 1 7 4 】

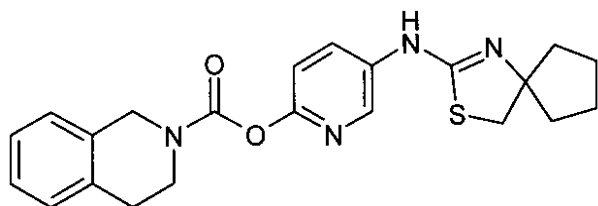
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 1.65 (m, 4H)、1.79 (m, 4H)、2.79 (s, 4H)、2.97 (q, 2H)、3.82 (t, 1H)、3.91 (t, 1H)、4.73 (s, 1H)、4.86 (s, 1H)、7.10-7.30 (m, 5H)、7.51 (dd, 1H)、8.10 (d, 1H).; HPLC-MS (方法 A): $m/z = 420$ (M+H) $^+$; $t_r = 3.71$ min。

50

例 4

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(3-チア-1-アザスピロ[4.4]ノン-1-エン-2-イルアミノ)-ピリジン-2-イル エステル

【化 5】



10

【0175】

工程 A:

エチルアセテート(50mL)中の5-ニトロ-2-(2-トリメチルシラニルエートキシ)ピリジン(9.78 g、40.7 mmol)の溶液を、触媒量の10% Pd/Cで40 psi H₂-pressureのパル装置(Parr-apparatus)で5時間水素化した。当該触媒をセライト上での濾過により除去し、その溶媒を真空で除去し、6-(2-トリメチルシラニルエートキシ)ピリジン-3-イルアミン(8.14 g、収量95% yield)をオイルとして得た。

【0176】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.03 (m、2H)、3.32 (br.s、2H)、4.22 (m、2H)、6.50 (d、1H)、6.95 (dd、1H)、7.59 (d、1H); HPLC-MS (方法 A): m/z = 183 (M-CH₂CH₂H)⁺、211 (M+H)⁺; t_r = 2.54 min。

20

【0177】

工程 B:

0 °Cで、6-(2-トリメチルシラニルエートキシ)ピリジン-3-イルアミン(3.00 g、14.26 mmol)をジクロロメタン(40mL)中のジ-2-ピリジルチオノカルボナート(3.32 g、14.26 mmol)の攪拌溶液に対して添加した。室温での2時間の攪拌後、少量のジクロロメタン中に溶解された(1-アミノ-1-シクロペンチル)-メタノール(1.64 g、14.26 mmol)を一部分に添加した。一晩の攪拌の後、当該溶媒の殆どを真空における蒸発により除去し、その残基をフラッシュクロマトグラフィにより精製した(SiO₂、エチルアセテート/ヘプタン 3:7)。その生成物を幾らかのヘプタンと攪拌し、濾過し、40 °Cで真空乾燥機において一晩乾燥し、1-(1-ヒドロキシ-メチル-シクロペンチル)-3-[6-(2-トリ-メチル-シラニル-エートキシ)-ピリジン-3-イル]-チオウレア(3.44 g、収量66%)を得た。

30

【0178】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 0.07 (s、9H)、1.12 (m、2H)、1.61-1.99 (m、9H)、3.79 (s、2H)、4.35 (t、2H)、6.22 (br.s、1H)、6.73 (d、1H)、7.87 (br.s、1H)、7.97 (d、1H); HPLC-MS (方法 B): m/z = 368 (M+H)⁺; t_r = 2.03 min。

【0179】

工程 C:

-20 °Cで、チオニル塩化物(1.19 ml、16.32 mmol)をジクロロメタン(10mL)中の1-(1-ヒドロキシ-メチル-シクロペンチル)-3-[6-(2-トリメチルシラニルエートキシ)ピリジン-3-イル]チオウレア(3.00 g、8.16 mmol)の溶液に対して添加した。攪拌を、-20 °Cで30分間継続した。幾らかの余分なジクロロメタンを添加した。その固体を吸引および40 °Cの真空乾燥機における一晩の乾燥により分離し、(3-チア-1-アザスピロ-[4.4]-ノン-1-エン-2-イルアミノ)-[6-(2-トリ-メチル-シラニルエートキシ)ピリジン-3-イル]アミンを得て、これを更なる精製なしで次の工程において使用した。

40

【0180】

工程 D:

トリフルオロ酢酸(0.5 mL)をジクロロメタン(50mL)中の(3-チア-1-アザ-スピロ-[4.4]-ノン-1-エン-2-イルアミノ)-[6-(2-トリメチルシラニルエートキシ)ピリジン-3-イル]アミンの懸濁液に対して添加した。3時間の攪拌の後に、その溶媒を真空下で蒸発し、その

50

残渣を50 で真空乾燥機で乾燥し、5-(3-チア-1-アザ-スピロ[4.4]ノン-1-エン-2-イルアミノ)ピリジン-2-オール(1.1 g、収量54%)を得た。

【0181】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 1.77 (m, 2H)、1.97 (m, 4H)、2.12 (m, 2H)、3.41 (s, 1H)、6.25 (d, 1H)、7.59 (m, 2H)、12.45 (br.s, 1H)、12.73 (br.s, 1H); HPLC-MS (方法 B): $m/z = 250$ (M+H) $^+$; $t_r = 0.84$ min。

【0182】

工程 E:

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル塩化物(117 mg、0.60 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)中の5-(3-チア-1-アザ-スピロ[4.4]ノン-1-エン-2-イルアミノ)ピリジン-2-オール(0.10 g、0.4 mmol)および1,4-ジアザピシクロ-[2.2.2]-オクタン (0.7 g、0.6 mmol)の溶液に添加した。その溶液を3時間室温で撹拌した。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、ジクロロメタン、それに続くエチルアセテート/ジクロロメタン 1:4)による精製により、表題化合物(40 mg、収率30%)を得た。

【0183】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 1.67-1.92 (m, 8H)、2.95 (m, 2H)、3.24 (s, 2H)、3.81 (t, 1H)、3.91 (t, 1H)、4.72 (s, 1H)、4.87 (s, 1H)、7.07 (d, 1H)、7.10-7.22 (m, 4H)、7.49 (d, 1H)、8.10 (d, 1H); HPLC-MS (方法 A): $m/z = 409$ (M+H) $^+$; $t_r = 2.83$ min。

【0184】

本例における工程Aの出発物質は以下の記載に従って合成した; Christos Papageorgiou、Gian Camenisch and Xaver Borer, *bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001、11 (12)、1549-1552。

【0185】

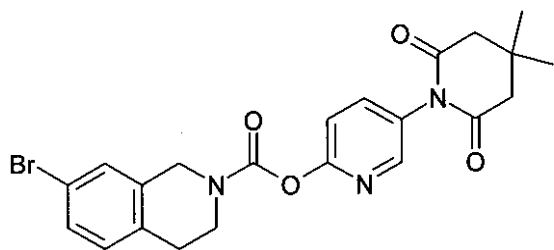
本例における「スピロチアゾリン」は、以下の記載を若干修飾した手順に従って、合成した: P.W. Manley and U. Quast, *J. Med. Chem.* 1992、35、2327-2340。

【0186】

上述の記載と類似した方法により、以下の42の式Iの化合物を製造できる:

以下の式を有する7-プロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

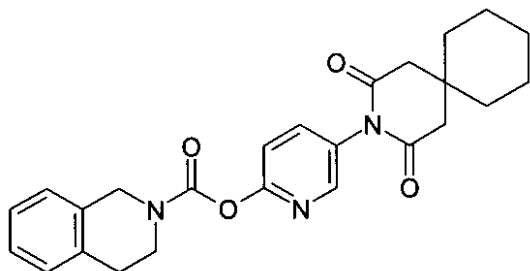
【化6】



【0187】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(2,4-ジオキソ-3-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-3-イル)-ピリジン-2-イル エステル:

【化7】



10

20

30

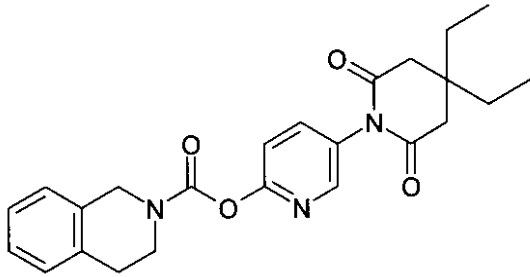
40

50

【 0 1 8 8 】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジエチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']-ピピリジニル6'-イルエステル:

【 化 8 】

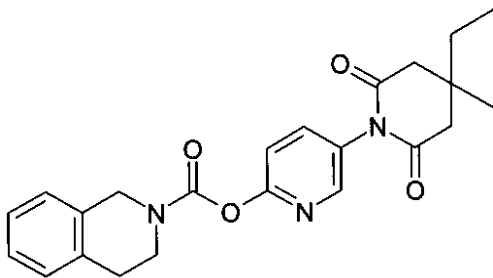


10

【 0 1 8 9 】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-エチル-4-メチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【 化 9 】

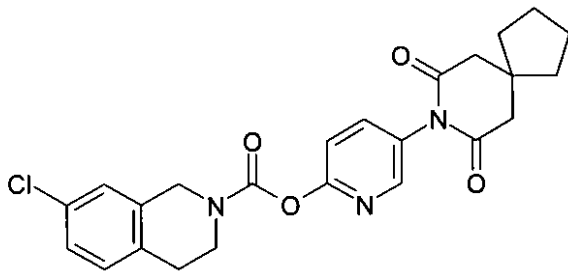


20

【 0 1 9 0 】

以下の式を有する7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(7,9-ジオキソ-8-アザ-スピロ[4.5]dec-8-イル)-ピリジン-2-イルエステル:

【 化 1 0 】

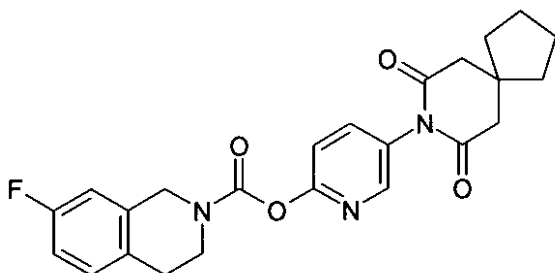


30

【 0 1 9 1 】

以下の式を有する7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(7,9-ジオキソ-8-アザ-スピロ[4.5]dec-8-イル)-ピリジン-2-イルエステル:

【 化 1 1 】



40

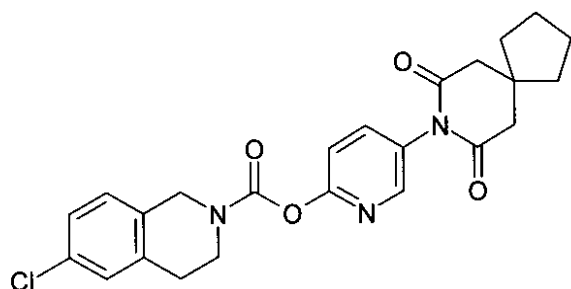
【 0 1 9 2 】

以下の式を有する6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(7,9-ジオ

50

キソ-8-アザ-スピロ[4.5]dec-8-イル)-ピリジン-2-イルエステル:

【化12】

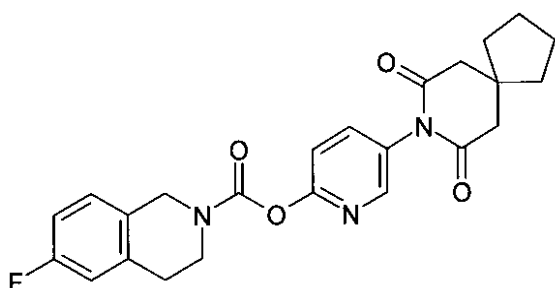


10

【0193】

以下の式を有する6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(7,9-ジオキソ-8-アザ-スピロ[4.5]dec-8-イル)-ピリジン-2-イルエステル:

【化13】

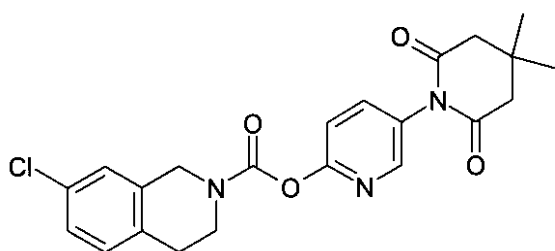


20

【0194】

以下の式を有する7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ビピリジニル6'-イルエステル:

【化14】

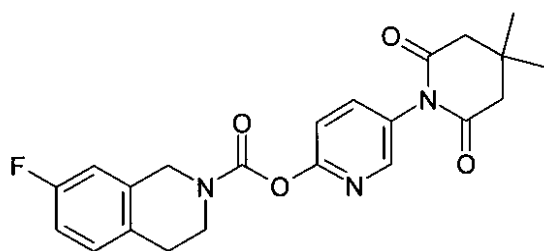


30

【0195】

以下の式を有する7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ビピリジニル6'-イルエステル:

【化15】

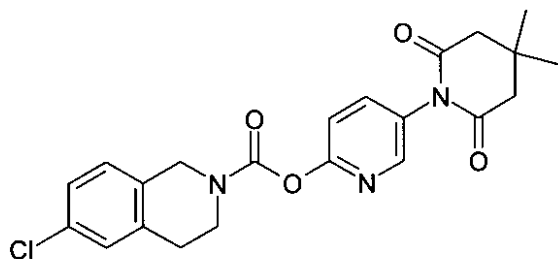


40

【0196】

以下の式を有する6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ビピリジニル6'-イルエステル:

【化16】

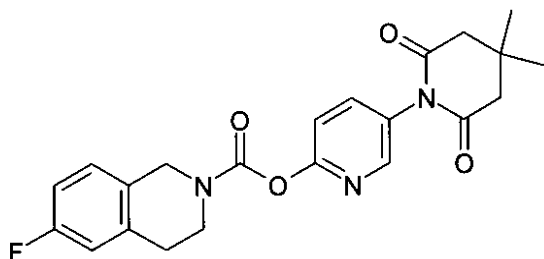


【0197】

10

以下の式を有する6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化17】

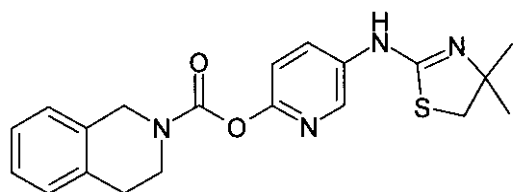


20

【0198】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロチアゾル-2-イル-アミノ)-ピリジン-2-イルエステル:

【化18】

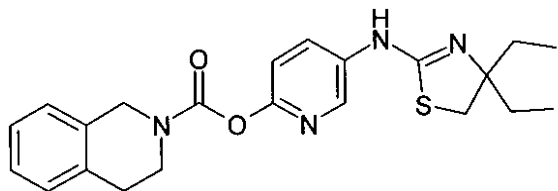


30

【0199】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(4,4-ジエチル-4,5-ジヒドロチアゾル-2-イル-アミノ)-ピリジン-2-イルエステル:

【化19】

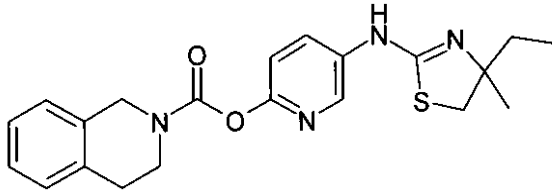


40

【0200】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(4-エチル-4-メチル-4,5-ジヒドロチアゾル-2-イル-アミノ)-ピリジン-2-イルエステル:

【化20】

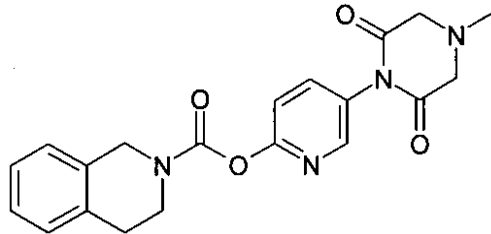


【0201】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(4-メチル-2,6-ジオキサソピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルエステル:

10

【化21】

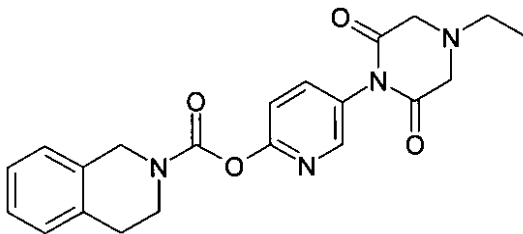


【0202】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(4-エチル-2,6-ジオキサソピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルエステル:

20

【化22】

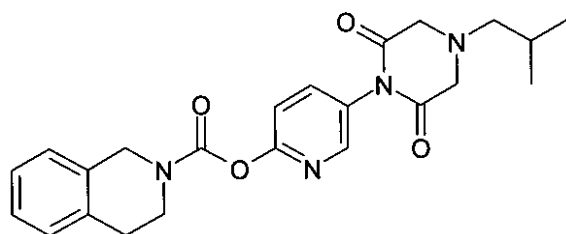


【0203】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 5-(4-イソブチル-2,6-ジオキサソピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルエステル:

30

【化23】

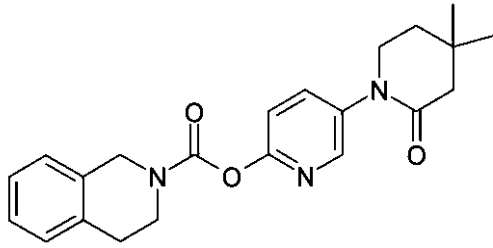


40

【0204】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']-ビピリジニル6'-イルエステル:

【化 2 4】

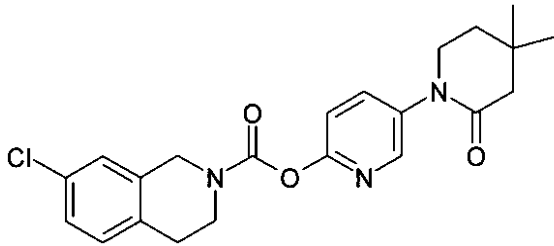


【 0 2 0 5】

10

以下の式を有する7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化 2 5】

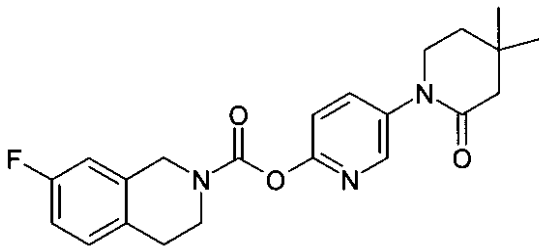


20

【 0 2 0 6】

以下の式を有する7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化 2 6】

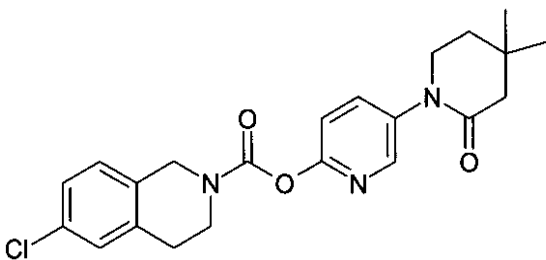


30

【 0 2 0 7】

以下の式を有する6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化 2 7】

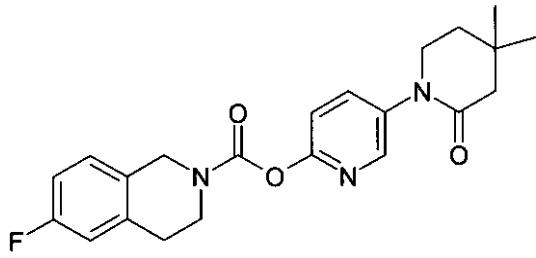


40

【 0 2 0 8】

以下の式を有する6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化 2 8】

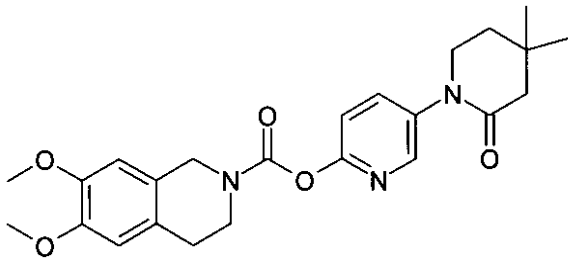


【 0 2 0 9】

10

以下の式を有する6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化 2 9】

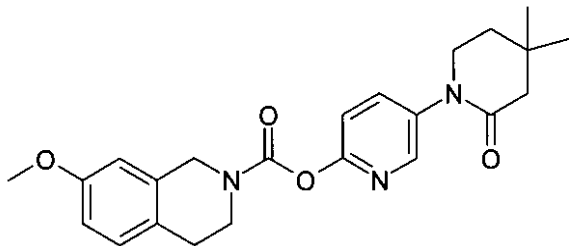


20

【 0 2 1 0】

以下の式を有する7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化 3 0】

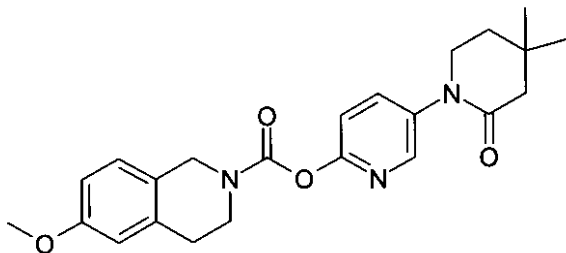


30

【 0 2 1 1】

以下の式を有する6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化 3 1】

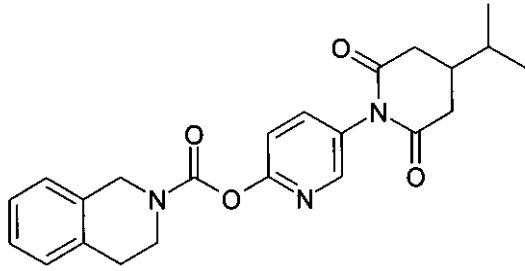


40

【 0 2 1 2】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']-ピピリジニル6'-イルエステル:

【化32】

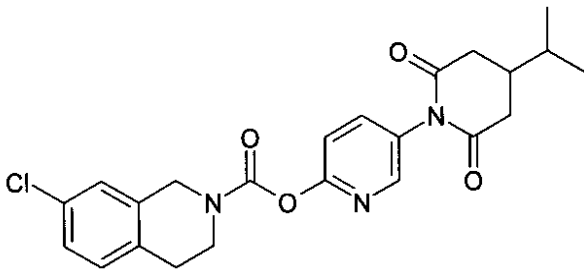


【0213】

10

以下の式を有する7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化33】

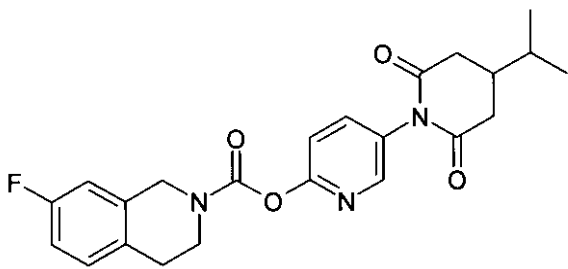


20

【0214】

以下の式を有する7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化34】

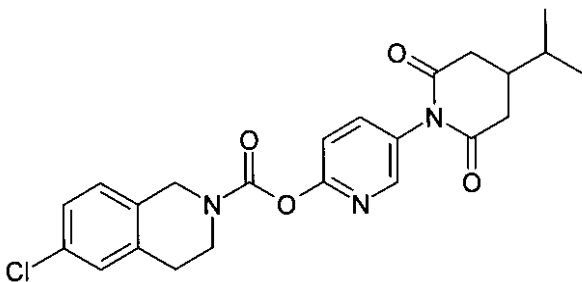


30

【0215】

以下の式を有する6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化35】

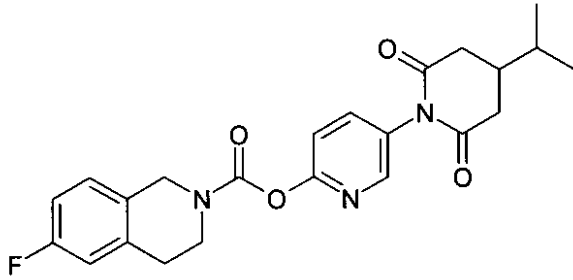


40

【0216】

以下の式を有する6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化36】

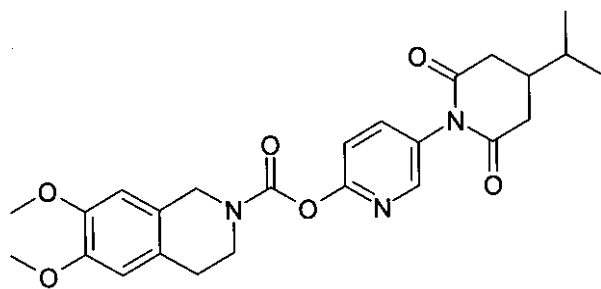


【0217】

10

以下の式を有する6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化37】

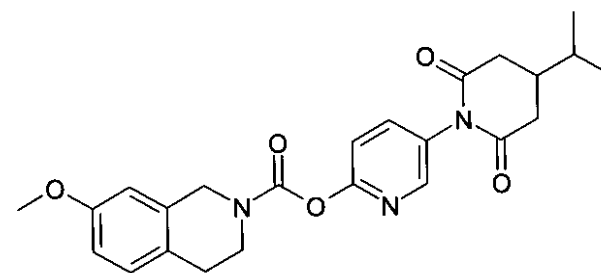


20

【0218】

以下の式を有する7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化38】

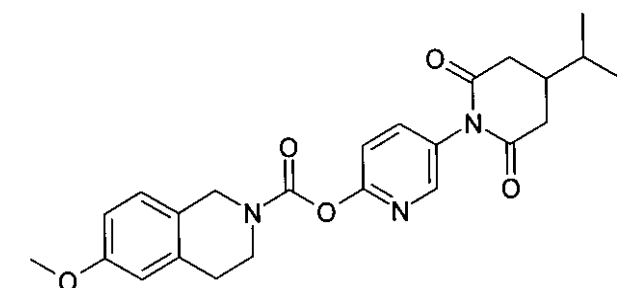


30

【0219】

以下の式を有する6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 4-イソプロピル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化39】

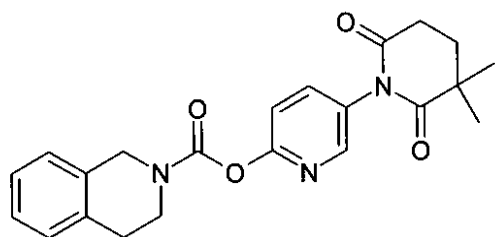


40

【0220】

以下の式を有する3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化40】

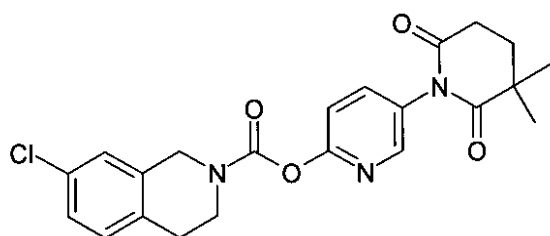


【0221】

以下の式を有する7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

10

【化41】

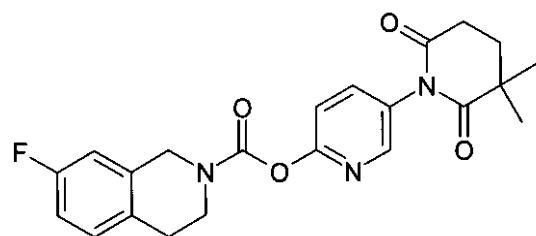


【0222】

以下の式を有する7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

20

【化42】

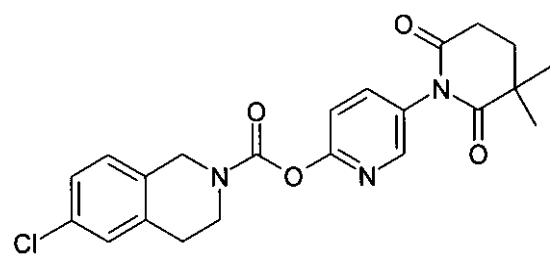


30

【0223】

以下の式を有する6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化43】

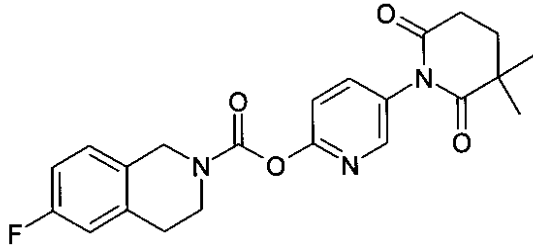


40

【0224】

以下の式を有する6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化44】

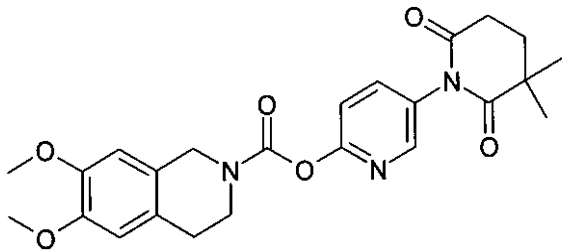


【0225】

10

以下の式を有する6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化45】

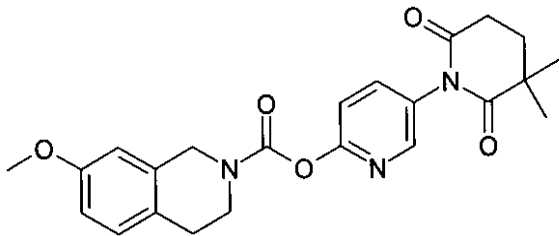


20

【0226】

以下の式を有する7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル:

【化46】

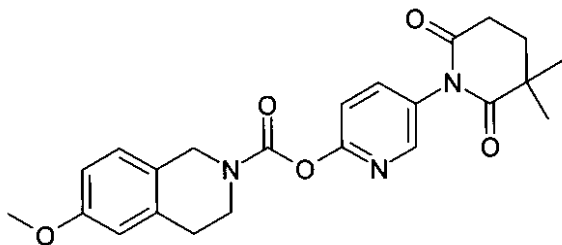


30

【0227】

以下の式を有する6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル6'-イルエステル。

【化47】



40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/050882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/14 C07D417/14 A61K31/4725 A61P3/04		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051841 A (NOVO NORDISK A/S) 26 June 2003 (2003-06-26) claim 266 -----	1-3, 5, 6, 8, 9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 May 2006		06/06/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Johnson, C

International Application No. PCT/EP2006 /050882

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 5,6 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 4, 7, 10-14

Claim 4 refers to "the above embodiments a) through r)" and to "any one of the compounds [A] through [PP]". As embodiments a) through r) and compounds [A] through [PP] are not defined in the preceding claims, the scope of claim 4 is unclear. The same is true for claim 7 which refers to "the diseases mentioned above", although no diseases are mentioned in the preceding claims. Claim 10-13 refer to various embodiments i) to xxviii) which are not defined in the claims and must therefore be disregarded. Claim 14 refers to "any novel feature or combination of features described herein" which is totally unclear in its scope. Thus claims 4, 7 and 10-14 do not fulfil the requirements of Article 6 PCT and cannot be searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/050882**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.: 4, 7, 10-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 5,6 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: 4, 7, 10-14
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/050882

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051841	A	26-06-2003	
		AU 2002351731 A1	30-06-2003
		AU 2002351732 A1	30-06-2003
		BR 0214967 A	10-05-2005
		CA 2468413 A1	26-06-2003
		CN 1602191 A	30-03-2005
		CZ 20040714 A3	13-10-2004
		WO 03051842 A2	26-06-2003
		EP 1458374 A2	22-09-2004
		EP 1458375 A2	22-09-2004
		HU 0501011 A2	30-01-2006
		JP 2005518376 T	23-06-2005
		JP 2005518377 T	23-06-2005
		MX PA04005790 A	13-09-2004

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 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/06	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 3
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74)代理人 100075672
弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎

- (74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100103034
弁理士 野河 信久
- (74)代理人 100140176
弁理士 砂川 克
- (74)代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎
- (74)代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也
- (72)発明者 デ・ヨング、ヨハンネス・コルネリス
デンマーク国、ディーケー - 2 8 8 0 バグスバエルド、1 ティーエイチ、モッレマルケン 1
6
- (72)発明者 ヤコブセン、ポウル
デンマーク国、ディーケー - 3 5 5 0 スランゲルブ、モラエネベイ 2 エー
- F ターム(参考) 4C063 AA03 BB02 BB08 BB09 CC15 CC17 CC34 CC62 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC49 BC84 GA07 GA08 GA10 ZA02
ZA12 ZA15 ZA16 ZA20 ZA24 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42
ZA45 ZA66 ZA70 ZA73 ZA75 ZA81 ZA83 ZA89 ZA96 ZB09
ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC20 ZC33 ZC35