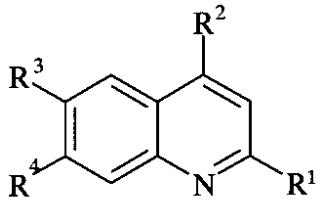


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

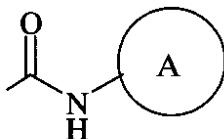


(I)

10

[式中、R¹ および R² の一方は、基 (IA) :

【化 2】



(IA)

20

から選択され、

R¹ または R² の他方は、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、カルボシクリルオキシおよびヘテロシクリルオキシから選択され；ここでこの R¹ または R² は、R⁵ から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素原子は C₁ - C₄ アルキルにより置換されていてもよく；

環 A は、ピリジン - 2 - イルまたはチアゾール - 2 - イルであり；ここで前記ピリジン - 2 - イルまたはチアゾール - 2 - イルは、R⁶ から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく；

R³ および R⁴ の一方は水素であり、他方は、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、カルボシクリルオキシおよびヘテロシクリルオキシから選択され；ここで R³ および R⁴ は、独立に、R⁷ から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素原子は C₁ - C₄ アルキルにより置換されていてもよく；

R⁶ は、ハロ、カルボキシおよび C₁ - C₄ アルキルから選択され；

R⁵ および R⁷ は、独立に、ハロ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、N - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、N, N - (C₁ - C₄ アルキル)₂ アミノ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシおよびカルボシクリリデニルから選択され；ここで、R⁵ および R⁷ は、独立に、1 以上の R⁸ により炭素上を置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素原子は C₁ - C₄ アルキルにより置換されていてもよく；

R⁸ は、ハロ、カルボキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよび N - メチル - N - エチルアミノから選択される]

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグ。

【請求項 2】

R¹ および R² の一方が基 (IA) (前述のとおり) から選択され、R¹ または R² の他方が、C₁ - C₄ アルコキシから選択され；ここで、この R¹ または R² が、R⁵ から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

30
40
50

基 (I A) の環 A がカルボキシにより置換されており、C₁ ~ 4 アルコキシが R⁵ から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよい、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R⁵ が 1 以上の R⁸ により置換されていてもよいカルボシクリルから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R³ および R⁴ の一方が水素であり、他方が C₁ ~ 4 アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) カルバモイル] - 6 - メチルキノリン； 10

2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) カルバモイル] - キノリン；

2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシピリド - 2 - イル) カルバモイル] - 6 - メチルキノリン；

2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシピリド - 2 - イル) カルバモイル] - キノリン；

2 - [N - (5 - カルボキシピリド - 2 - イル) カルバモイル] - 4 - (2 - メチルベンジルオキシ) - キノリン； および

2 - (1 - メチルプロポキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) カルバモイル] - キノリン； 20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグ。

【請求項 7】

医薬的に許容な希釈剤または担体とともに、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、そのプロドラッグもしくはその溶媒和物を含む医薬組成物。

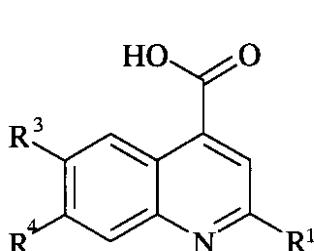
【請求項 8】

G L K を通して媒介される疾患の処置のための医薬の製造において使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

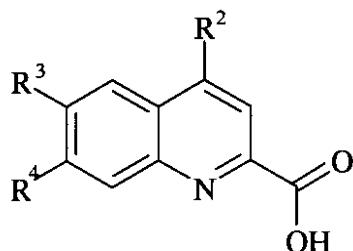
【請求項 9】

工程 1) : 式 (II a) または (II b) の酸：

【化 3】



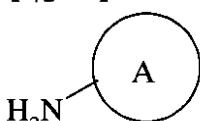
(II a)



(II b)

またはその活性化誘導体と、式 (III) の化合物：

【化 4】

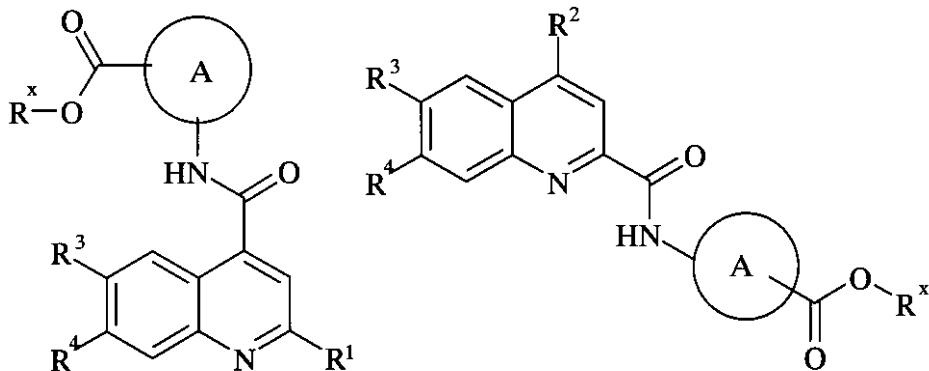


(III) ;

を反応させること；または

工程 2) : R^6 がカルボキシの式 (I) の化合物について ; 式 (III a) または (III b) の化合物 :

【化 5】



(III a)

(III b)

[式中、 $R^X-C(O)O-$ はエステル基である]

を脱保護すること ;

を含み、およびその後必要または所望であれば :

i) 式 (I) の化合物を別の式 (I) の化合物に変換すること ;

ii) 任意の保護基を除去すること ; および / または

iii) その塩、その溶媒和物またはそのプロドラッグを形成すること

を含んでもよい、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグの製造方法。

【請求項 10】

請求項 9 に定義された式 (III a) の化合物または式 (III b) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

本発明は、インスリン分泌におけるグルコースの閾値 (threshold) を低下させる、グルコキナーゼ (G L K) を通して媒介される疾患または医学的状態の治療または予防において有用な化学化合物に関する。さらに、当該化合物は、肝臓のグルコースの取り込みを増加させることにより血糖を低下させると予想される。そのような化合物は、2型糖尿病および肥満の処置に利用されうる。当該発明はまた、当該化合物の調製、当該化合物を含む医薬組成物、および上述の状態における当該化合物の使用にも関連する。

【0002】

臍臓の細胞および肝臓の実質細胞において、原形質膜の主なグルコース輸送体は G L U T 2 である。生理的なグルコース濃度においては、膜を通して G L U T 2 がグルコースを輸送する速度は、これらの細胞においてグルコースを取り込む全体の速度の律速ではない。グルコースの取り込み速度は、グルコキナーゼ (G L K) により触媒される、グルコースのグルコース - 6 - ホスフェート (G - 6 - P) へのリン酸化の速度により制限される [1] 。 G L K はグルコースに対して高い K_m (6 ~ 10 mM) を有し、 G - 6 - P の生理的濃度によっては阻害されない [1] 。 G L K の発現はいくつかの組織または細胞、とりわけ臍臓 - 細胞および肝臓細胞 (肝細胞、 hepatocytes) に限定されている [1] 。これらの細胞において、 G L K 活性はグルコースの利用の律速であり、その結果グルコース誘導性インスリン分泌および肝臓のグリコーゲン合成の程度を制御する。これらの工程は、全身のグルコースホメオスタシスにおいて重要であり、糖尿病では両方が機能不全となる [2] 。

【0003】

若年者の成人発病型糖尿病 (M O D Y - 2) という糖尿病の 1 つのサブタイプにおいて

10

20

30

40

50

は、糖尿病は機能変異によるGLKの損失により生じる[3, 4]。MODY-2の患者における高血糖は、膵臓および肝臓におけるグルコースの利用の障害に由来する[5]。MODY-2の患者の膵臓におけるグルコース利用の障害は、グルコース誘導性インスリン分泌についての閾値の上昇を引き起こす。逆に、まれに起こるGLKを活性化する変異はこの閾値を減少させ、家族性のインスリン過剰を引き起こす[6, 7]。MODY-2の糖尿病において観察されるGLK活性の減少に加えて、2型糖尿病においては肝臓のグルコキナーゼ活性もまた減少する[8]。重要なことには、全体のまたは肝臓選択性のGLKの過剰発現により、この疾患の食事的および遺伝的モデルの両方において、糖尿病の表現型の進展が妨げられるか元に戻る[9~12]。さらに、フルクトースによる2型糖尿病の急性の処置により、肝臓のグルコース利用が刺激され、グルコース耐性が改善する[13]。この効果は、以下に記載する機作により、肝細胞における細胞質のGLK活性のフルクトース誘導性の増加を通じて媒介されると考えられる[13]。

【0004】

肝臓のGLK活性は、GLK調節タンパク質(GLKR P)が関与して阻害される。GLK/GLKR P複合体は、GLKR Pと結合するフルクトース-6-リン酸(F6P)により安定化され、フルクトース-1-リン酸(F1P)によるこの糖リン酸の置換により不安定化される。F1Pは、食餌由来のフルクトースのフルクトキナーゼが関与するリン酸化により発生する。それ故に、GLK/GLKR P複合体の完全性および肝臓のGLK活性は、栄養に依存した様式で調整される。なぜなら、F6Pは吸収後の状態(post-absorptive state)において上昇するのに対し、F1Pは食後状態において優位となるからである。肝細胞とは異なり、膵臓-細胞ではGLKR Pの不存在でGLKが発現する。従って、-細胞のGLK活性は、その基質であるグルコースの可用性によってのみ調節される。小分子は、直接的にかまたはGLK/GLKR P複合体の不安定化を通してGLKを活性化しうる。前者に分類される化合物は、肝臓および膵臓の両方においてグルコースの利用を活性化すると考えられているのに対し、後者は肝臓においてのみ作用すると考えられている。しかし、いずれかの特質を有する化合物は2型糖尿病の処置において治療上有益であると考えられる。なぜなら、この疾患は双方の組織におけるグルコースの利用の欠失により特徴づけられるからである。

【0005】

GLKおよびGLKR PおよびK_{ATP}チャンネルは、エネルギーバランスの調節および食物の取り込みの制御において重要な脳の領域である、視床下部の神経細胞において発現する[14~18]。これらの神経細胞は、食欲刺激および食欲抑制の神経ペプチドを発現することが示されており[15, 19, 20]、周囲のグルコース濃度により阻害または活性化される視床下部内のグルコース知覚(glucose-sensing)神経細胞であると推定されている[17, 19, 21, 22]。グルコースレベルの変化を知覚するこれらの神経細胞の能力は、遺伝子的および実験的に誘導した種々の肥満モデルにおいて不完全である[23~28]。グルコキナーゼの競争的阻害剤であるグルコース誘導体の脳室内(icv)注入により、痩せたラットにおいて食物の摂取が活性化される[29, 30]。これに対して、グルコースのicv注入は摂食を抑制する[31]。従って、GLKの小分子活性化剤は、GLKの中権的な効果を介して、食物摂取および体重増加を減少させうる。従って、GLK活性化剤は、糖尿病に加えて、肥満を含む摂食障害の処置において治療的に有用でありうる。2型糖尿病の処置に関して、視床下部の効果は、グルコースのホメオスタシスの正常化における肝臓および/または膵臓で作用する同種の化合物の効果に対して相加的または相乗的であろう。従って、GLK/GLKR P系は、潜在的な「ディアベシティ(diabesity)」ターゲット(糖尿病および肥満の両方において有益である)として表現されうる。

【0006】

WO00/58293およびWO01/44216(Roché)において、一連のベンジルカルバモイル化合物がグルコキナーゼ阻害剤として記載されている。当該化合物がGLKを活性化する機作は、順番に光学的に測定される(詳細は以下に記載のin vi

10

20

30

40

50

tro アッセイを参照のこと) NADH 生産と結びつく GLK 活性についてのアッセイにおいて当該化合物の直接的効果を測定することにより評価される。本発明の化合物は、GLK を直接的に活性化しうるかまたは、GHLKRP の GLK との相互作用を阻害することにより GLK を活性化しうる。本発明の多くの化合物は、既知の GLK 活性化剤と比較して好まし選択性を示しうる。

【0007】

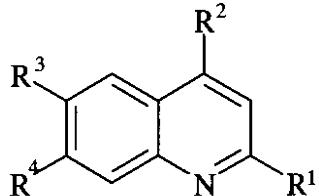
国際出願番号: WO 03/000267 には、グルコキナーゼ (GLK) 酵素の活性化剤であるベンゾイルアミノピリジルカルボン酸が記載され、国際出願番号 WO 03/015774 には、グルコキナーゼ活性化剤として一群のベンゾイルアミノヘテロ環化合物が記載され、国際出願番号 WO 03/000262 には、グルコキナーゼ活性化剤として一群のビニルフェニル誘導体が記載されている。

【0008】

本発明によれば、式 (I) :

【0009】

【化1】



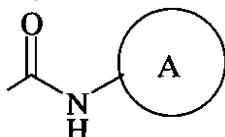
(I)

【0010】

[式中、R¹ および R² の一方は、基 (IA) :

【0011】

【化2】



(IA)

【0012】

から選択され、

R¹ または R² の他方は、水素、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、カルボシクリルオキシおよびヘテロシクリルオキシから選択され；ここでこの R¹ または R² は、R⁵ から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが -NH- 部分を含む場合、その窒素原子は C₁~C₄ アルキルにより置換されていてもよく；

環 A は、ピリジン-2-イルまたはチアゾール-2-イルであり；ここで前記ピリジン-2-イルまたはチアゾール-2-イルは、R⁶ から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく；

R³ および R⁴ の一方は水素であり、他方は、水素、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、カルボシクリルオキシおよびヘテロシクリルオキシから選択され；ここで R³ および R⁴ は、独立に、R⁷ から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが -NH- 部分を含む場合、その窒素原子は C₁~C₄ アルキルにより置換されていてもよく；

R⁶ は、ハロ、カルボキシおよび C₁~C₄ アルキルから選択され；

R⁵ および R⁷ は、独立に、ハロ、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ アルコキシ、N-(C₁~C₄ アルキル)カルボキシ、N-(C₁~C₄ アルキル)カルボキシル、N-(C₁~C₄ アルキル)カルボキシルオキシ、N-(C₁~C₄ アルキル)カルボシクリル、N-(C₁~C₄ アルキル)ヘテロシクリル、N-(C₁~C₄ アルキル)カルボシクリルオキシ、N-(C₁~C₄ アルキル)ヘテロシクリルオキシから選択され；

10

20

30

40

50

C_{1-4} アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル)₂アミノ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシおよびカルボシクリリデニルから選択され；ここで、 R^5 および R^7 は、独立に、1 以上の R^8 により炭素上を置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが -NH- 部分を含む場合、その窒素原子は C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよく；

R^8 は、ハロ、カルボキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよび N -メチル - N -エチルアミノから選択される]

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグが提供される。

【0013】

式(I)の化合物は、本発明の範囲内の塩を形成しうる。医薬的に許容な塩が好ましいが、その他の塩も、例えば化合物の単離または精製において有用であり得る。

用語「ハロ」は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードを、好ましくはクロロ、ブロモ、およびフルオロを、最も好ましくはフルオロを含む。

【0014】

本明細書において、用語「アルキル」は直鎖および分子鎖アルキル基の両方を含む。例えば、「 C_{1-6} アルキル」および「 C_{1-4} アルキル」はプロピル、イソプロピルおよび t -ブチルを含む。

【0015】

「カルボシクリル」は、飽和、部分的に飽和または不飽和の、3~12 原子を含む单環またはビシクロ環式の炭素環を意味し；ここで、-CH₂- 基は場合によっては -C(O)- により置き換えられ得る。好ましくは「カルボシクリル」は、5 もしくは 6 原子を含む单環式環、または 9 もしくは 10 原子を含むビシクロ環式環である。「カルボシクリル」の好適な意義には、シクロプロピル、シクロブチル、1-オキソシクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、テトラリニル、インダニルまたは 1-オキソインダニルが含まれる。好ましくは「カルボシクリル」はシクロヘキシルまたはフェニル、最も好ましくはフェニルである。

【0016】

「ヘテロシクリル」は、飽和、部分的に飽和または不飽和の、少なくとも 1 原子が窒素、硫黄または酸素から選択される 3~12 原子を含む单環またはビシクロ環式環を意味し；ここで、-CH₂- 基は場合によっては -C(O)- により置き換えられてもよく、ヘテロ環式環内の硫黄原子は S(O) または S(O)₂ に酸化されていてもよい。ヘテロシクリル環は、特に特定がなければ、窒素を介した連結が 4 級窒素を生じさせない限りにおいて、炭素または窒素で連結しうる。好ましくは「ヘテロシクリル」は、各環が 5 または 6 原子を含みそのうちの 1~3 原子が窒素、硫黄または酸素であり、特に特定がなければ炭素または窒素で連結しうる、飽和、部分的に飽和または不飽和の单環またはビシクロ環式環であり、ここで、-CH₂- 基は場合によっては -C(O)- により置き換えられてもよく、ヘテロ環式環内の硫黄原子は S(O) または S(O)₂ に酸化されていてもよい。用語「ヘテロシクリル」の例および好適な意義は、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2,5-ジオキソピロリジニル、2-ベンズオキサゾリニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチエニル、2,4-ジオキソイミダゾリジニル、2-オキソ-1,3,4-(4-トリアゾリニル)、2-オキサゾリジノイル、5,6-ジヒドロウラシリル、1,3-ベンゾジオキソリル、1,2,4-オキサジアゾリル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、4-チアゾリドニル、モルホリノ、2-オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソキサゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリル、ピペラジニル、チオモルホリノ、1,1-ジオキソチオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、1,3-ジオキソラニル、ホモピペラジニル、チエニル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、ピラニル、インドリル、ピ

10

20

30

40

50

リミジル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、4-ピリドニル、キノリルおよび1-イソキノロニルである。好ましくは「ヘテロシクリル」は、例えばイソキサゾリル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、2,5-ジオキソピロリジニル、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ビペリジル、ピペラジニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、チエニル、イミダゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、インドリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニルおよびピリジルなどの、5または6員環系を有する单環ヘテロ環式環を意味する。5/6および6/6ビシクロ環系の好ましい例には、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチオフェニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリミドイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、シンノリニルおよびナフチリジニルが含まれる。

10

【0017】

C_{1-4} アルキルおよび C_{1-6} アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが含まれ； C_{1-4} アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびtert-ブトキシが含まれ； $N-(C_{1-4}$ アルキル)アミノの例には、メチルアミノ、エチルアミノおよびイソプロピルアミノが含まれ； $N,N-(C_{1-4}$ アルキル)₂アミノの例には、ジメチルアミノ、 N -メチル-N-エチルアミノおよびN-エチル-N-イソプロピルアミノが含まれ；カルボシクリリデニルの例は、シクロペンチリデニルおよび2,4-シクロヘキサジエン-1-イリデニルである。

20

【0018】

以下に定義される式(I)の化合物の一部が1以上の不斉炭素原子に起因して光学活性体またはラセミ体として存在しうる限りにおいては、本発明はその定義の中に、GLKを直接活性化するかまたはGLK/GLKR相互作用を阻害する性質を有する任意の当該光学活性体またはラセミ体を含むと理解される。光学活性体の合成は、当該技術分野において周知の有機化学の標準的技術、例えば光学活性な出発物質からの合成により、またはラセミ体の分割によりにより行われる。特定の化合物は互変異性体として存在しうるものであり、GLKを活性化する本発明の化合物の任意のおよびすべての互変異性体にも本発明は関すると理解される。

30

【0019】

式(I)の好適な化合物は以下の1以上が適用される化合物である。当該意義は、既述または後述の任意の定義、クレームまたは実施態様と共に、必要に応じて用いられ得る。

R^1 は、基(I A)(前述のとおり)から選択される。

【0020】

R^2 は、基(I A)(前述のとおり)から選択される。

R^1 および R^2 の一方は、基(I A)(前述のとおり)から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 C_{1-4} アルコキシから選択され；ここで、この R^1 または R^2 は、 R^5 から選択される1以上の基により炭素上を置換されていてもよい。

40

【0021】

R^1 および R^2 の一方は、基(I A)(前述のとおり)から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 C_{1-4} アルコキシから選択され；ここで、この環Aはカルボキシにより置換されていてもよく、当該 C_{1-4} アルコキシは R^5 から選択される1以上の基により炭素上を置換されていてもよい。

【0022】

R^1 および R^2 の一方は、基(I A)(前述のとおり)から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 C_{1-4} アルコキシ、カルボシクリルオキシから選択され；ここで、この R^1 または R^2 は、 R^5 から選択される1以上の基により炭素上を置換されていてもよく、ここで、 R^5 は、ハロ、カルボシクリルまたはカルボシクリリデニルから選択され；ここで R^5 は、1以上の R^8 により炭素上を置換されていてもよく、ここで R^8 はハロおよ

50

びメチルから選択される。

【0023】

R^1 および R^2 の一方は、基(IA)（前述のとおり）から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 C_{1-4} アルコキシから選択され；ここで、この R^1 または R^2 は、 R^5 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく、

ここで、 R^5 はカルボシクリルから選択され；ここで R^5 は、1 以上の R^8 により炭素上を置換されていてもよく、ここで R^8 はハロおよびメチルから選択される。

【0024】

R^1 および R^2 の一方は、基(IA)（前述のとおり）から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、メトキシ、エトキシ、sec-ブトキシ、フェノキシ、ベンゾシクロペンチルオキシから選択され；ここで、この R^1 または R^2 は、 R^5 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく、

ここで、 R^5 は、フルオロ、フェニルまたはシクロペンチリデニルから選択され；ここで R^5 は、1 以上の R^8 により炭素上を置換されていてもよく、ここで R^8 はクロロおよびメチルから選択される。

【0025】

R^1 および R^2 の一方は、基(IA)（前述のとおり）から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、メトキシおよび sec-ブトキシから選択され；ここで、この R^1 または R^2 は、 R^5 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく、

ここで、 R^5 はフェニルから選択され；ここで R^5 は、1 以上の R^8 により炭素上を置換されていてもよく、ここで R^8 はクロロおよびメチルから選択される。

【0026】

R^1 および R^2 の一方は、基(IA)（前述のとおり）から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、2-クロロベンジルオキシ、2-メチルベンジルオキシ、sec-ブトキシ、シクロペンチリデニルメトキシ、1-シクロペンチリデニルエトキシ、フェノキシ、ベンゾシクロペント-1-イルオキシおよび2-フェニル-2,2-ジフルオロエトキシから選択される。

【0027】

R^1 および R^2 の一方は、基(IA)（前述のとおり）から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、2-クロロベンジルオキシ、2-メチルベンジルオキシ、および sec-ブトキシから選択される。

【0028】

環 A は、 R^6 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよいピリジン-2-イルである。

環 A は、 R^6 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよいチアゾール-2-イルである。

【0029】

環 A はピリジン-2-イルまたはチアゾール-2-イルであり；ここで当該ピリジン-2-イルまたはチアゾール-2-イルは、 R^6 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく、ここで R^6 はカルボキシである。

【0030】

環 A は、チアゾール-2-イル、5-カルボキシチアゾール-2-イル、ピリジン-2-イルまたは5-カルボキシピリジン-2-イルである。

環 A は5-カルボキシチアゾール-2-イルまたは5-カルボキシピリジン-2-イルである。

【0031】

R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびカルボシクリルオキシから選択され；ここで、 R^3 および R^4 は、独立に、 R^7 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく；ここで R^7 は、ハロ、カルボシクリルおよびカルボシクリリデニルである。

10

20

30

40

50

【0032】

R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方は、水素または C_{1-4} アルキルから選択される。

R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方は、水素、メチル、メトキシ、エトキシ、フェノキシおよびベンゾシクロペンチルオキシから選択され；ここで R^3 および R^4 は、独立に、 R^7 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく；ここで、 R^7 は、フルオロ、フェニルおよびシクロペンチリデニルである。

【0033】

R^3 は水素または C_{1-4} アルキルであり、 R^4 は水素である。

R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方は、水素、メチル、シクロペンチリデニルメトキシ、1-シクロペンチリデニルエトキシ、フェノキシ、ベンゾシクロペント-1-イルオキシおよび 2-フェニル-2,2-ジフルオロエトキシから選択される。 10

【0034】

R^3 は水素またはメチルであり、 R^4 は水素である。

R^5 はカルボシクリルであり、ここで R^5 は 1 以上の R^8 により炭素上を置換されていてもよい。

【0035】

R^5 はフェニルであり、ここで R^5 は、1 以上の R^8 により炭素上を置換されていてもよく、ここで R^8 はハロおよびメチルから選択される。

R^6 はカルボキシである。 20

【0036】

R^8 はハロまたは C_{1-4} アルキルである。

R^8 は C_{1-4} アルキルまたはクロロである。

R^8 はメチルまたはクロロである。

【0037】

従って本発明のさらなる側面において、式(I)（前述のとおり）

[式中、 R^1 および R^2 の一方は基(I A)から選択され、 R^1 または R^2 の他方は C_{1-4} アルコキシから選択され；ここで、この R^1 または R^2 は、 R^5 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく、ここで R^5 はカルボシクリルから選択され；ここで R^5 は 1 以上の R^8 により炭素上を置換されていてもよく、ここで R^8 はハロおよびメチルから選択され；および 30

環 A はピリジン-2-イルまたはチアゾール-2-イルであり；ここで当該ピリジン-2-イルまたはチアゾール-2-イルは、 R^6 から選択される 1 以上の基により炭素上を置換されていてもよく、ここで

R^6 はカルボキシであり；および

R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方は水素または C_{1-4} アルキルから選択される]

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグが提供される。

【0038】

従って本発明のさらなる側面において、式(I)（前述のとおり）

[式中、 R^1 および R^2 の一方は基(I A)から選択され、 R^1 または R^2 の他方は、2-クロロベンジルオキシ、2-メチルベンジルオキシおよび sec-ブトキシから選択され；および 40

環 A は 5-カルボキシチアゾール-2-イルまたは 5-カルボキシピリジン-2-イルであり；および

R^3 は水素またはメチルであり、 R^4 は水素である]

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグが提供される。

【0039】

本発明の別の側面において、本発明の好ましい化合物には：

2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-[N-(5-カルボキシチアゾール-2-イ 50

ル)カルバモイル] - 6 - メチルキノリン；
2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシチアゾール - 2 - イル)カルバモイル] - キノリン；

2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシピリド - 2 - イル)カルバモイル] - 6 - メチルキノリン；

2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシピリド - 2 - イル)カルバモイル] - キノリン；

2 - [N - (5 - カルボキシピリド - 2 - イル)カルバモイル] - 4 - (2 - メチルベンジルオキシ) - キノリン；および

2 - (1 - メチルプロポキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシチアゾール - 2 - イル)カルバモイル] - キノリン；

またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグが含まれる。

【0040】

本発明の化合物はプロドラッグの形態で投与されうる。プロドラッグは、生物的前駆体(bioprecursor)、または本発明の化合物を生成する生体内で分解性の医薬的に許容な化合物である(例えば本発明の化合物のエステルまたはアミド、特にインビボで加水分解性のエステル)。プロドラッグの種々の形態は当該技術分野において既知である。プロドラッグ誘導体の例として：

a) Design of Prodrugs、H. Bundgaard編(Elsevier、1985年)、およびMethods in Enzymology、第42巻、第309 - 396頁、K. Widderら編、(Academic Press、1985年)；

b) A Textbook of Drug Design and Development、Krogsgaard-Larsen編；

c) H. Bundgaard、第5章"Design and Application of Prodrugs"、H. Bundgaard、第113 - 191頁(1991年)；

d) H. Bundgaard、Advanced Drug Delivery Reviews、第8巻、第1 - 38頁(1992年)；

e) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences、第77巻、第285頁(1988年)；および

f) N. Kakeyaら、Chem Pharm Bull、第32巻、第692頁(1984年)

を参照されたい。上記の文献の内容は参照されることにより本明細書に援用される。

【0041】

プロドラッグの例は以下の通りである。カルボキシまたはヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解性のエステルは、例えば、元の酸またはアルコールを生成する、ヒトまたは動物の生体内で加水分解性の医薬的に許容なエステルである。カルボキシ基について好適な医薬的に許容なエステルには、C₁ - C₆アルコキシメチルエステル(例えば、メトキシメチル)、C₁ - C₆アルカノイルオキシメチルエステル(例えば、ビバロイルオキシメチル)、フタリジルエステル、C₃ - C₈シクロアルコキカルボニルオキシC₁ - C₆アルキルエステル(例えば、1 - シクロヘキシルカルボニルオキシエチル)；1,3 - ジオキソレン - 2 - オンイルメチルエステル(例えば、5 - メチル - 1,3 - ジオキソレン - 2 - オンイルメチル)；およびC₁ - 6アルコキシカルボニルオキシエチルエステルが含まれる。

【0042】

ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステルには、リン酸エステルなどの無機エステル(ホスホルアミドの環状エステルを含む)および - アシリオキシアルキルエステル、およびインビボでの加水分解の結果として分解して元の水酸基(複数であってもよい)を生成する関連化合物が含まれる。 - アシリオキシアルキルエ

10

20

30

40

50

ステルの例には、アセトキシメトキシおよび2,2-ジメチルプロピオニルオキシ-メトキシが含まれる。ヒドロキシに関してインビボで加水分解性のエステルを形成する基の選択には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカルボネートエステルを与える）、ジアルキルカルバモイルおよびN-（ジアルキルアミノエチル）-N-アルキルカルバモイル（カルバメートを与える）、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが含まれる。

【0043】

本発明の化合物の好適な医薬的に許容な塩は、例えば、十分に塩基性の本発明の化合物の酸付加塩であり、例えば無機または有機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸など）との酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明のベンゾキサジノン誘導体の好適な医薬的に許容な塩は、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムまたはカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩）、アンモニウム塩または生理的に許容なカチオンを生じさせる有機塩基の塩（例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス-（2-ヒドロキシエチル）アミンとの塩）である。

【0044】

本発明のさらなる特徴は、前述の式（I）の化合物、またはその塩、その溶媒和物、もしくはそのプロドラッグを、医薬的に許容な希釈剤または担体と共に含む医薬組成物である。

【0045】

本発明の別の側面によれば、医薬として有用な前述の式（I）の化合物が提供される。

さらに本発明によれば、GLKにより媒介される疾患、特に2型糖尿病の処置のための医薬の製造における使用のための式（I）の化合物が提供される。

【0046】

当該化合物は、この手段における使用のための医薬組成物として適切に製剤される。

本発明の別の側面によれば、GLKにより媒介される疾患、特に糖尿病を処置するための方法であって、当該処置を必要とする哺乳類に対して、有効量の式（I）の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグを投与することによる前記方法が提供される。

【0047】

本発明の化合物または組成物により処置されうる具体的な疾患には、低血糖症の深刻なリスク（および1型を処置する可能性）を伴わない2型糖尿病における血糖値の低下、異常脂質血症、肥満、インスリン抵抗性、代謝症候群X、耐糖能異常が含まれる。

【0048】

既述のとおり、かくしてGLK/GLKR系は、潜在的な「ディアベシティー（diabetesiety）」ターゲット（糖尿病および肥満の両方において有益である）として記述されうる。従って、本発明の別の側面によれば、糖尿病および肥満の複合的な治療または予防に使用するための医薬の製造における式（I）の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグの使用が提供される。

【0049】

本発明の別の側面によれば、肥満の治療または予防に使用するための医薬の製造における式（I）の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグの使用が提供される。

【0050】

本発明のさらなる側面によれば、糖尿病および肥満の複合的処置方法であって、有効量の式（I）の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグを、当該処置を必要とする哺乳類に投与することによる前記方法が提供される。

【0051】

本発明のさらなる側面によれば、肥満の処置方法であって、有効量の式（I）の化合物

10

20

30

40

50

、またはその塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグを、当該処置を必要とする哺乳類に投与することによる前記方法が提供される。

【0052】

本発明の組成物は、経口使用（例えば、錠剤、ロゼンジ、ハードまたはソフトカプセル、水性または油性懸濁液、乳剤、分散性粉剤または顆粒、シロップまたはエリキシルとして）、局所使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液として）、吸引による投与（微粉体または液体エアロゾルとして）、吸入による投与（例えば、微粉体として）または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内または筋肉内投与のための無菌水性もしくは油性溶液、または直腸内投与のための坐剤として）に適した形態であってもよい。

10

【0053】

本発明の組成物は、当該技術分野で周知である、慣用の医薬用の賦形剤を使用し、慣用の手法により得ることができる。従って、経口使用を意図した組成物は、例えば1以上の着色剤、甘味剤、着香剤および／または保存剤を含みうる。

【0054】

錠剤の製剤のために好適な医薬的に許容な賦形剤には、例えばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウムなどの不活性な希釈剤、例えばコーンスター、アルギン酸（algenic acid）などの顆粒化剤および崩壊剤；例えばデンプンなどの結合剤；例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢剤；例えばエチルもしくはプロピルp-ヒドロキシベンゾエートなどの保存剤；および例えばアスコルビン酸などの抗酸化剤などが含まれる。錠剤の製剤は被覆されなくても、またはその崩壊およびその後の胃腸管内での活性成分の吸収の加減、またはその安定性および／または外観の改善のために被覆されてもよく、その場合には当該技術分野で周知である慣用のコーティング剤および手法が使用される。

20

【0055】

経口使用のための組成物は、不活性な固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと活性成分が中で混合されたハードゼラチンカプセル、または水もしくはピーナッツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などのオイルと活性成分が中で混合されたソフトゼラチンカプセルの形態であってもよい。

30

【0056】

水性懸濁液は一般に、1以上の懸濁剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴム）；分散剤または潤滑剤（例えば、レシチンまたは脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、または長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または脂肪酸とヘキシトール由来の部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート）、または長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または脂肪酸とヘキシトール由来の部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート）、または脂肪酸とヘキシトール無水物由来の部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート））と共に、微粉末形態の活性成分を含む。水性懸濁液は、1以上の保存剤（例えば、エチルもしくはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）、着色剤、着香剤、および／または甘味剤（例えば、スクロース、サッカリンまたはアスパルテーム）もまた含まれうる。

40

【0057】

油性懸濁液は、植物油（例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油）または鉱油（例えば液体パラフィン）中に活性成分を懸濁させることにより製剤されうる。油性懸濁液はまた、蜜蜂、固体パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤も含み

50

うる。口当たりのよい経口製剤を提供するために、上記のような甘味剤および着香剤が添加されうる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存されうる。

【0058】

水を添加することによる水性懸濁液を調製に好適な分散性の粉剤および顆粒は一般に、分散剤、湿潤剤、懸濁剤および1以上の保存剤と共に活性成分を含む。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に述べたものにより例示される。甘味剤、着香剤および着色剤などの追加の賦形剤もまた存在しうる。

【0059】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってもよい。油層はオリーブ油、ラッカセイ油などの植物油、または例えば液体パラフィンなどの鉛油またはそれらいずれかの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴムなどの天然素材のゴム、大豆などの天然素材のリン脂質、レシチン、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレート）およびエチレンオキシドと当該部分エステルの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレート）であり得る。乳剤はまた、甘味剤、着香剤および保存剤を含みうる。

【0060】

シロップおよびエリキシルは、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはスクロースなどの甘味剤と共に製剤されうるものであり、緩和剤、保存剤、着香剤および／または着色剤もまた含みうる。

【0061】

医薬組成物は、無菌の注射用水性または油性懸濁液の形態であってよく、当該懸濁液は、上述の1以上の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して既知の方法により製剤されうる。無菌の注射用製剤はまた、無毒の非経口的に許容な希釈剤または溶媒中の無菌注射剤溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタノール中の溶液であってもよい。

【0062】

吸入による投与のための組成物は、細かく分割した固体または液滴のいずれかを含むエアロゾルとして活性成分を施薬せしめるようにした慣用の加圧のエアロゾルの形態であってもよい。揮発性のフルオロ化炭化水素または炭化水素などの慣用のエアロゾルの高压ガスは使用されうるものであり、エアロゾル装置は、活性成分の定量を施薬するよう都合よく用意される。

【0063】

製剤についてのさらなる情報のために、読者はComprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board)、Pergamon Press 1990年の第5巻、第25.2章を参照されたい。

【0064】

単位剤形を製造するために1以上の賦形剤と組み合わせる活性成分の量は、処置対象および具体的な投与経路に依存して必然的に変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与を意図される製剤は、一般的には、全組成物の重量の約5～約98%に変動しうる適切かつ便宜的な量の賦形剤と混合された、例えば0.5mg～2gの活性薬剤を含むであろう。投薬の単位形態は、一般に、約1mg～約500mgの活性成分を含むであろう。投与経路および投薬計画についてのさらなる情報のために、読者はComprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board)、Pergamon Press 1990年の第5巻、第25.3章を参照されたい。

【0065】

式(I)の化合物の治療または予防目的のための薬量の規模は、状態の性質および重篤度、動物または患者の年齢および性別および投与経路により、周知の医学原理に従って当然に変化するであろう。

10

20

30

40

50

【0066】

治療または予防目的のための式(Ⅰ)の化合物の使用において、必要であれば分割した薬量で投与して、例えば体重1kgに付き0.5mg~75mgの範囲の日薬量となるよう投与されるであろう。非経口的経路が使用される場合、一般により低い薬量が投与されるであろう。従って、例えば静脈内投与のためには、体重1kgに付き0.5mg~30mgの範囲の薬量が使用されるであろう。同様に、吸入による投与のためには、体重1kgに付き0.5mg~25mgの範囲の薬量が使用されるであろう。しかしながら、経口投与が好ましい。

【0067】

本明細書に記載されるGLK活性の上昇は単一の治療に適用されうるものであり、または本発明の主題に加えて、1以上の他の物質および/または処置を含みうる。当該組み合わせ処置は、処置の各々の成分の同時の、連続のまたは別々の投与により達成されうる。同時処置は単一の錠剤または別々の錠剤においてなされうる。例えば糖尿病の処置において、化学療法は以下の主な処置の種類を含みうる：

- 1) インスリンおよびインスリン類縁体；
- 2) スルホニルウレア(例えば、グリベンクラミド、グリピジド)および食後血糖調節薬(prandial glucose regulators、例えば、レパグリニド、ナテグリニド)を含むインスリン分泌促進剤；
- 3) PPAR_gアゴニストを含むインスリン抵抗性改善剤(insulin sensitizing agents、例えば、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾン)；
- 4) 肝臓のグルコース分泌量の抑制剤(例えば、メトホルミン)；
- 5) 腸からのグルコース吸収抑制を意図した薬剤(例えば、アカルボース)；
- 6) 長期の高血糖症の合併症の処置を意図した薬剤；
- 7) 抗肥満剤(例えば、シブトラミンおよびオリスタッフ)；
- 8) HMG-CoAリダクターゼ阻害剤(例えば、プラバスタチンなどのスタチン)；PPARアゴニスト(例えば、ジェムフィブロジルなどのフィブロート)；胆汁酸抑制薬(コレステラミン)；コレステロール吸収阻害剤(植物スタノール、合成阻害剤)；胆汁酸吸収阻害剤(IBATi)およびニコチン酸および類縁体(ナイアシンおよび徐放型製剤)などの抗異常脂質血症剤；
- 9) プロッカー(例えば、アテノロール、インデラール)；ACE阻害剤(例えば、リシノプリル)；カルシウムアンタゴニスト(ニフェジピン)；アンジオテンシンレセプターアンタゴニスト(例えば、カンデサルタン)；アンタゴニストおよび利尿剤(例えば、フロセミド、ベンズチアジド)；などの血圧降下剤；
- 10) 抗血栓剤；フィブリン溶解および抗血小板剤の活性化剤；トロンビンアンタゴニスト；Xa因子阻害剤；VIIa因子阻害剤；抗血小板剤(例えば、アスピリン、クロビドグレル)；抗血液凝固剤(ヘパリンおよび低分子量類縁体、ヒルジン)およびワルファリンなどの、止血調節剤；および
- 11) 非ステロイド抗炎症薬(例えば、アスピリン)およびステロイド抗炎症薬(例えば、コルチゾン)などの抗炎症剤。

【0068】

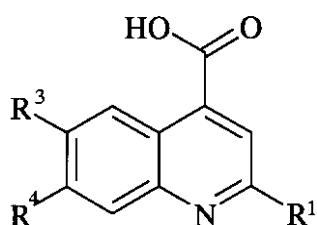
本発明の別の側面によれば、以下に記載する実施例において最終生成物として製造される個々の化合物、およびその塩、その溶媒和物およびそのプロドラッグが提供される。

本発明の別の側面は、式(Ⅰ)の化合物またはその塩、溶媒和物またはそのプロドラッグの調製方法を提供し、当該方法は(ここで可変基は、特に特定がなければ、式(Ⅰ)において定義されたとおりである)：

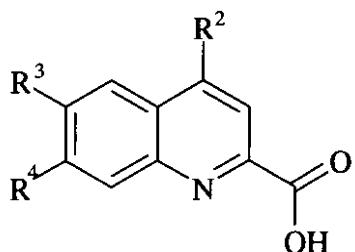
工程1)：式(ⅠIa)または(ⅠIb)の酸：

【0069】

【化3】



(III a)



(III b)

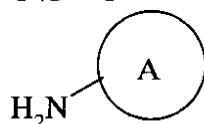
10

【0070】

またはその活性化誘導体と、式(III)の化合物：

【0071】

【化4】



(III) ;

20

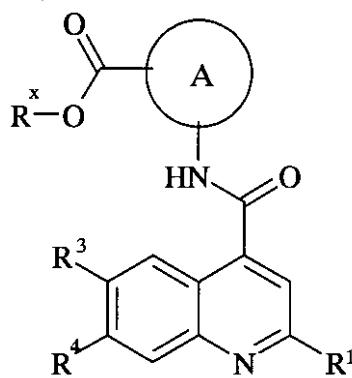
【0072】

を反応させること；または

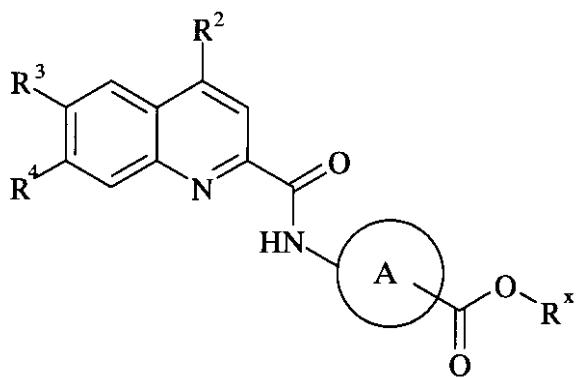
工程2) : R⁶ がカルボキシの式(I)の化合物について；式(III a)または(III b)の化合物：

【0073】

【化5】



(III a)



(III b)

30

【0074】

[式中、R^xCO(O)O-はエステル基である]

を脱保護すること；

および、その後必要または所望であれば：

i) 式(I)の化合物を別の式(I)の化合物に変換すること；

ii) 任意の保護基を除去すること；

iii) その塩、その溶媒和物またはそのプロドラッグを形成することを含む。

【0075】

好適な活性化酸誘導体には、酸ハライド（例えば、酸クロリド）および活性エステル（例えば、ペンタフルオロフェニルエステル）が含まれる。これらの種類の化合物とアミン

40

50

の反応は、当該技術分野において周知である。

【0076】

基 $R^XOC(O)-$ はエステルである。 R^X についての好適な意義は、 C_{1-6} アルキルおよびベンジル、特にメチルおよびエチルである。

上記の反応は標準的な条件下で行われる。上記の中間体は購入により入手可能であるか、当該技術分野において既知であるか、または既知の方法により調製されうる。

【0077】

本明細書に記載された中間体のいくつかは新規であり、従って、本発明のさらなる特徴として提供される。例えば、式(IICIa)および(IICIb)の化合物は本発明のさらなる特徴として提供される。

10

【0078】

製造工程において、保護基を使用することは有益となりうる。保護基は、文献に記載されているか、または問題の保護基の除去に適切であると当業者である化学者に知られている、任意の簡便な方法により除去されうるものであり、当該方法は、分子内のその他の基への障害を最小限にして保護基の除去を達成するように選択される。

【0079】

保護基の具体例は以下に示すが、ここで簡便のために、「低級」は好ましくは1~4の炭素原子が適用される基を意味する。これらの例が網羅的でないことは了解されるであろう。保護基の除去のための方法の具体例が以下に示される場合、これらも同様に網羅的ではない。具体的に言及されない保護基の使用および脱保護の方法は、もちろん本発明の範囲内である。

20

【0080】

カルボキシ保護基は、エステル形成性の脂肪族もしくはアラリファティック(araliphatic)アルコールまたはエステル形成性のシラノール(前記アルコールまたはシラノールは好ましくは1~20の炭素原子を含む)の残基であり得る。カルボキシ保護基の例には、直鎖または分枝鎖 C_{1-12} アルキル基(例えば、イソプロピル、t-ブチル)；低級アルコキシ低級アルキル基(例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチル)；低級脂肪族アシルオキシ低級アルキル基(例えば、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル)；低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基(例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル)；アリール低級アルキル基(例えば、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリルおよびフタリジル)；トリ(低級アルキル)シリル基(例えば、トリメチルシリルおよびt-ブチルジメチルシリル)；トリ(低級アルキル)シリル低級アルキル基(例えば、トリメチルシリルエチル)；および C_{2-6} アルケニル基(例えば、アリルおよびビニルエチル)が含まれる。

30

【0081】

カルボキシ保護基の除去に特に適切な方法には、例えば、酸-、金属-または酵素的-触媒による加水分解が含まれる。

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

40

【0082】

アミノ保護基の例には、ホルミル、アラルキル基(例えば、ベンジルおよび置換ベンジ

50

ル（例えば、p-メトキシベンジル、ニトロベンジルおよび2,4-ジメトキシベンジル）、およびトリフェニルメチル）；ジ-p-アニシリルメチルおよびフリルメチル基；低級アルコキシカルボニル（例えば、t-ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル（例えば、アリルオキシカルボニル）；アリール低級アルコキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル）；トリアルキルシリル（例えば、トリメチルシリルおよびt-ブチルジメチルシリル）；アルキリデン（例えば、メチリデン）；ベンジリデンおよび置換ベンジリデン基が含まれる。

【0083】

ヒドロキシおよびアミノ保護基の除去に適切な方法には、例えば、酸-、塩基-、金属-または酵素的な触媒による加水分解、またはo-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの基については光学的、またはシリル基についてはフッ化物イオンによるものが含まれる。

【0084】

アミド基についての保護基の例には、アラルコキシメチル（例えば、ベンジルオキシメチルおよび置換ベンジルオキシメチル）；アルコキシメチル（例えば、メトキシメチルおよびトリメチルシリルエトキシメチル）；トリアルキル/アリールシリル（例えば、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル）；トリアルキル/アリールシリルオキシメチル（例えば、t-ブチルジメチルシリルオキシメチル、t-ブチルジフェニルシリルオキシメチル）；4-アルコキシフェニル（例えば、4-メトキシフェニル）；2,4-ジ(アルコキシ)フェニル（例えば、2,4-ジメトキシフェニル）；4-アルコキシベンジル（例えば、4-メトキシベンジル）；2,4-ジ(アルコキシ)ベンジル（例えば、2,4-ジ(メトキシ)ベンジル）；およびアルク-1-エニル（例えば、アリル、ブト-1-エニルおよび置換ビニル（例えば、2-フェニルビニル））が含まれる。

【0085】

アラルコキシメチル基は、アミド基を適切なアラルコキシメチルクロリドと反応させることによりアミド基に導入され、触媒的水素化により除去されうる。アルコキシメチル基、トリアルキル/アリールシリル基およびトリアルキル/シリルオキシメチル基は、適切なクロリドとアミド基を反応させることにより導入され、酸、またはシリル含有基の場合はフルオリドイオンにより除去されうる。アルコキシフェニル基およびアルコキシベンジル基は、簡便に、適切なハライドによるアリール化またはアルキル化により導入され、硝酸セリウムアンモニウムによる酸化により除去される。最後に、アルク-1-エニル基は適切なアルデヒドとアミドを反応させることにより導入され、酸により除去されうる。

【0086】

生物学的試験

式(I)の化合物の生物学的効果は、以下の方法により試験されうる。

(1) GLKの酵素活性は、GLK、ATPおよびグルコースをインキュベートすることにより測定されうる。生成物形成速度は、G-6-Pデヒドロゲナーゼ、NADP/NADPH系についてのアッセイおよび340nmでの光学濃度の増加を測定することを組み合わせることにより決定されうる(Matschinskyら、1993)。

【0087】

(2) GLKおよびGLKRの結合相互作用の測定のためのGLK/GLKR結合アッセイ。この方法は、GLKおよびGLKR間の相互作用を調節することによりGLKを調節する化合物を同定するために使用されうる。GLKRおよびGLKを阻害濃度のF-6-Pと、場合によっては試験化合物の存在下、インキュベートし、GLKおよびGLKR間の相互作用の程度を測定する。F-6-Pを置換するか他の何らかの方法でGLK/GLKR結合相互作用を弱める化合物は、形成するGLK/GLKR錯体の量の減少により検出されるであろう。F-6-Pの結合を促進するか他の何らかの方法でGLK/GLKR結合相互作用を強める化合物は、形成するGLK/GLKR錯体の量の増加

10

20

30

40

50

により検出されるであろう。そのような結合アッセイの具体例を以下に記載する。

【0088】

G L K / G L K R P シンチレーション近接アッセイ

本発明の化合物は、以下に記載する G L K / G L K R P シンチレーション近接アッセイにおいて試験した場合に、10 μm 未満の活性を有することを確認した。

【0089】

WO01/20327（その内容は参照することにより本明細書に援用される）に記載されているとおり、組み替えヒト G L K および G L K R P を「混合および測定」による 96 ウェル SPA（シンチレーション近接アッセイ）の開発に使用した。G L K（ビオチン化された）および G L K R P を、阻害濃度の放射能標識化した [3H] F - 6 - P（Amersham Custom Synthesis TRQ8689）の存在下、ストレプトアビジン連結 SPA ビーズ（Amersham）と共にインキュベートし、シグナル化した。F - 6 - P を置換するかまたは何らかの他の方法で G L K / G L K R P 結合相互作用を妨害する化合物は、このシグナルの消失を引き起こすであろう。

【0090】

結合アッセイは、室温で 2 時間行われた。反応混合物は、50 mM のトリス - HCl（pH 7, 5）、2 mM の ATP、5 mM の MgCl₂、0.5 mM の DTT、組み替えビオチン化 G L K（0.1 mg）、組み替え G L K R P（0.1 mg）0.05 mCi [3H] F - 6 - P（Amersham）を含み、最終的な容量を 100 ml とした。インキュベーション後、G L K / G L K R P 錯体の形成の程度を、0.1 mg / ウェルのアビジン連結 SPA ビーズ（Amersham）の添加および Packard Top Count NXT におけるシンチレーション計測により決定した。

【0091】

(3) G L K R P および F - 6 - P 間の結合相互作用の測定のための F - 6 - P / G L K R P 結合アッセイ。この方法は、化合物の作用機作についてさらなる情報を提供するために使用される。G L K / G L K R P 結合アッセイで同定された化合物は、F - 6 - P を置換することにより、または何らかの他の方法で G L K / G L K R P 相互作用を加減することにより、G L K および G L K R P の相互作用を調節しうる。例えば、タンパク質 - タンパク質相互作用は一般に、複数の結合部位を通した相互作用により生じることが知られている。従って、G L K および G L K R P 間の相互作用を加減する化合物がいくつかの異なる結合部位の 1 以上に結合することにより作用しうることはあり得ることである。

【0092】

F - 6 - P / G L K R P 結合アッセイは、G L K R P 上の F - 6 - P の結合部位からそれを置換することにより、G L K および G L K R P の相互作用を調節する化合物のみを同定する。

【0093】

G L K R P は、G L K の不存在下、試験化合物および阻害濃度の F - 6 - P と共にインキュベートされ、F - 6 - P および G L K R P 間の相互作用の程度が測定される。G L K R P について F - 6 - P の結合を置換する化合物は、形成する G L K R P / F - 6 - P 錯体の量における変化により検出されうる。そのような結合アッセイの具体例は以下に記載される。

【0094】

F - 6 - P / G L K R P シンチレーション近接アッセイ

WO01/20327（その内容は参照することにより本明細書に援用される）に記載されているとおり、組み替えヒト G L K R P を「混合および測定」による 96 ウェル SPA（シンチレーション近接アッセイ）の開発に使用した。FLAG - 標識化 G L K R P を、阻害濃度の放射能標識化 [3H] F - 6 - P の存在下、プロテイン A 被覆 SPA ビーズ（Amersham）および抗 - FLAG 抗体と共にインキュベートする。シグナルが発生する。F - 6 - P を置換する化合物は、このシグナルの消失を引き起こすであろう。このアッセイと G L K / G L K R P 結合アッセイの組み合わせは、F - 6 - P の置換により

10

20

30

40

50

GLK/GLKR-P結合相互作用を妨害する化合物の同定を観察者に可能にするであろう。

【0095】

結合アッセイは、室温で2時間行われた。反応混合物は、50mMのトリス-HCl(pH7, 5)、2mMのATP、5mMのMgCl₂、0.5mMのDTT、組み替えFLAG標識化GLKR-P(0.1mg)、抗-FLAG M2抗体(0.2mg)(IBI Kodak)、0.05mCi[3H]F-6-P(Amersham)を含み、最終的な容量を100mlとした。インキュベーション後、F-6-P/GLKR-P錯体の形成の程度を、0.1mg/ウェルのプロテインA連結SPAビーズ(Amersham)の添加およびPackard TopCount NXTにおけるシンチレーション計測により決定した。

【0096】

組み替えGLKおよびGLKR-Pの製造：

mRNAの調製

Sambrook J、Fritsch EFおよびManiatis T、1989年に記載されているとおり、ヒト肝臓全mRNAを、4Mのグアニジンイソチオシアネット、2.5mMのクエン酸塩、0.5%のサルコシル、100mMのβ-メルカプトエタノールにおけるポリトロン(polytron)均質化、その後の5.7MのCsCl、25mMの酢酸ナトリウムによる135,000g(最大)での遠心分離により調製した。

10

20

30

40

40

50

【0097】

ポリA⁺mRNAは、Fast TrackTMmRNA分離キット(Invitrogen)を使用して直接調製した。

GLKおよびGLKR-PのcDNA配列のPCR増幅

ヒトGLKおよびGLKR-PのcDNAは、Sambrook J、FritschおよびManiatis、1989年に記載されている確立した技術を使用してヒト肝臓mRNAからPCRにより得た。PCRプライマーは、Tanizawaら、1991年およびBonthron、D.T.ら、1994年において示されたGLKおよびGLKR-PのcDNA配列(後にWarner、J.P.、1995年により修正された)によりデザインした。

【0098】

Blue script IIベクターにおけるクローニング

GLKおよびGLKR-PのcDNAを、Yanisch-Perron Cら(1985)により使用されたものに類似し、バクテリオファージT3およびT7プロモーター配列に挟まれた、複数の特異的制限部位を含むポリリンカ-DNAフラグメントを有するcolE1系レプリコン；線状ファージ複製起点、およびアンピシリン薬剤耐性マーカー遺伝子を含む、組み替えクローニングベクターシステムであるpBlue script IIを使用してE.coliにおいてクローニングした。

【0099】

形質転換

E.Coliの形質転換は一般的にエレクトロポレーションにより行われた。DH5aまたはBL21(DE3)株の400mL培養物を、OD600が0.5となるまで増殖させ、2,000gの遠心分離で回収した。細胞を氷冷した脱イオン水で2度洗浄し、1mLの10%グリセロールに再懸濁させ、-70でアリコートとして貯蔵した。リゲーション(ligation)反応の混合物をMillipore VシリーズTMメンブラン(0.0025mmの膜孔のサイズ)を使用して脱塩した。40mLの細胞を、0.2cmエレクトロポレーションキュベット中で10分間氷上で、1mLのリゲーション混合物またはプラスミドDNAとともにインキュベートし、その後Gene PulserTM装置(Bio Rad)を使用して0.5kVcm⁻¹、250mF、250でパルスした。形質転換細胞を、10mg/mLのテトラサイクリンまたは100mg/mLの

アンピシリンを加えた L - 寒天培地で選択した。

【0100】

発現

G L K を E . c o l i B L 2 1 細胞中でベクター p T B 3 7 5 N B S E から発現し、N - 末端メチオニンにすぐに隣接する 6 - H i s タグを含む組み替えタンパク質を製造した。あるいは、別の好適なベクターは p E T 2 1 (+) DNA 、 Nov a g e n 、カタログ番号 6 9 7 7 0 3 である。 6 - H i s タグは、 Q i a g e n から購入したニッケル - ニトリロトリ酢酸アガロース (カタログ番号 3 0 2 5 0) が充填されたカラムにおいて組み替えタンパク質の精製を可能にするために使用された。

【0101】

G L K R P を E . c o l i B L 2 1 細胞中でベクター p F L A G C T C (I B I K o d a k) から発現し、C - 末端 F L A G タグを含む組み替えタンパク質を製造した。タンパク質を、最初に D E A E セファロースイオン交換により、その後 S i g m a - A l d r i c h から購入した M 2 抗 - F L A G イムノアフィニティーカラム (カタログ番号 A 1 2 0 5) における最終精製のために F L A G タグを利用することにより精製した。

【0102】

G L K のビオチン化

S i g m a - A l d r i c h から購入したビオチニアミドカプロエート N - ヒドロキシスクシンイミドエステル (ビオチン - N H S) との反応により、 G L K をビオチン化した。簡単にいえば、標的タンパク質 (G L K) の遊離のアミノ基をビオチン - N H S と所定のモル比で反応させ、安定なアミド結合を形成し、共有結合したビオチンを含む生成物を生じさせる。過剰の非コンジュゲートビオチン - N H S は、透析により生成物から除かれる。具体的には、 2 5 m M H E P E S p H 7 . 3 、 0 . 1 5 M K C l 、 1 m M ジチオトレイトール、 1 m M E D T A 、 1 m M M g C l 2 (バッファー A) の 4 m L 中のビオチン - N H S (0 . 3 1 m g) に、 7 . 5 m g の G L K を加えた。さらにビオチン - N H S (2 2 m g) を含むバッファー A (1 0 0 m L) に対して、この反応混合物を透析した。4 時間後、バッファー A に対する大規模な透析により、過剰のビオチン - N H S を除去した。

【0103】

以下の実施例は説明を目的とするものであり、本出願の範囲を限定することを意図するものではない。例示した化合物の各々は、本発明の具体的でかつ独立の側面を示す。以下の非限定的な例示において、特に言及がなければ：

(i) エバポレーションは減圧下のロータリーエバポレーションにより行われ、ワークアップ方法は乾燥剤などの残渣の固体物を濾過により除去した後に実施された。

(i i) 操作は室温 (1 8 ~ 2 5 の範囲内) で行われ、アルゴンまたは窒素などの不活性ガスの雰囲気下で行われた。

(i i i) 収量は例示としてのみ示し、必ずしも到達可能な最大値ではない。

(i v) 式 (I) の最終生成物の構造は核磁気共鳴 (N M R 、一般にプロトン) およびマススペクトル技術により確認した。プロトン核磁気共鳴ケミカルシフト値は、特に言及がなければ重水素化ジメチルスルホキシド中のスケールで測定した。ピークの多重度は以下のように示す： s 、シングレット； d 、ダブルレット； t 、トリプレット； m 、マルチプレット； b r 、ブロード； q 、カルテット； q u i n 、クインテット。

(v) 一般的に中間体は完全には特定しておらず、純度は薄層クロマトグラフィー (T L C) 、高速液体クロマトグラフィー (H P L C) 、赤外 (I R) または N M R 分析により判断した。

(v i) クロマトグラフィーはシリカ (M e r c k S i l i c a g e l 6 0 、 0 . 0 4 0 - 0 . 0 6 3 m m 、 2 3 0 - 4 0 0 メッシュ) により行った。そして

(v i i) 以下の略称を使用する：

D M F ジメチルホルムアミド；および

T H F テトラヒドロフラン。

10

20

30

40

50

【0104】

実施例1

2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) カルバモイル] - 6 - メチルキノリン

水酸化ナトリウム溶液 (0 . 3 m L 、 2 M 、 0 . 6 m m o l) を、攪拌中の 2 - (2 - クロロベンジルオキシ) - 4 - [N - (5 - エトキシカルボニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル] - 6 - メチルキノリン (方法 1 ; 0 . 0 9 7 g 、 0 . 2 0 2 m m o l) の THF (5 m l) および水 (2 m l) 中の懸濁液に加え、反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を塩酸 (1 M) で pH 4 ~ 5 に調整し、減圧下濃縮した。それにより析出した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、表題の化合物を無色の固体として得た (0 . 0 3 0 g 、 3 3 %) 。 10

【0105】

NMR : 2 . 4 5 (3 H, s) 、 5 . 6 0 (2 H, s) 、 7 . 4 0 (3 H, m) 、 7 . 5 0 (1 H, m) 、 7 . 6 0 (1 H, d) 、 7 . 6 5 (1 H, m) 、 7 . 8 0 (2 H, t) 、 7 . 9 0 (1 H, d) 、 8 . 1 5 (1 H, s) ; m / z 4 5 4 (M + H) ⁺ 、 4 5 2 (M - H) ⁻ 。

【0106】

実施例2 ~ 6

適切な出発原料を使用して、実施例1の手法により以下の化合物を調製した。

【0107】

【表1】

番号	構造	NMR	MS	SM
2 ¹		5.60 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, t), 7.90 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.15 (1H, s)	440 438	方法2
3		2.40 (3H s), 5.60 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.75 (2H, m), 8.40 (2H, m), 8.85 (1H, s)	448 446	方法3
4		5.60 (2H, s), 7.40 (3H, m), 7.50 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.90 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.40 (2H, m), 8.85 (1H, s)	434 432	方法4
5		2.40 (3H, s), 5.55 (2H, s), 7.25 (3H, m), 7.55 (1H, br d), 7.70 (1H, q), 7.90 (2H, m), 8.20 (2H, d), 8.40 (2H, s), 8.90 (1H, s)	414 412	方法5
6		0.95 (3H, t), 1.35 (3H, d), 1.70 (2H, m), 5.35 (1H, q), 7.25 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.70 (1H, t), 7.80 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.05 (1H, s)	372 370	方法6

10

20

30

40

【0108】

¹ 反応が終了したことをLC-MSが示すまで、反応混合物を攪拌しながら57℃で加熱した。

【0109】

出発物質の調製

上記実施例の出発物質は、購入により入手可能か、または既知物質から標準的な方法により容易に調製される。例えば、以下の反応は、限定はされないが、上記の反応において使用される出発物質のいくつかの調製の実例である。

50

【0110】

方法1

2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-[N-(5-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)カルバモイル]-6-メチルキノリン

攪拌中の2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-カルボキシ-6-メチルキノリン(方法7; 0.350g, 1.067mmol)およびエチル2-アミノチアゾール-5-カルボキシレート(0.184g, 1.067mmol)のジメチルホルムアミド(DMF, 6ml)中の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩(0.307g, 1.601mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.391g, 3.202mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後酢酸エチル(20ml)で希釈した。混合物を水(20ml)で洗浄し、洗浄水を酢酸エチルで抽出し(3×15ml);有機層をあわせ、減圧下濃縮した。イソヘキサン中の2~20%の酢酸エチルのグラジェントで溶出する、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより、表題の化合物を無色の固体として得た(0.100g, 19%)。

10

【0111】

NMR: 1.30(3H, t)、2.40(3H, s)、4.30(2H, q)、6.65(2H, d)、7.20(2H, m)、7.55(2H, m)、7.65(1H, m)、7.75(1H, d)、7.95(1H, s)、8.10(2H, m)、8.15(1H, s); m/z 482(M+H)⁺、480(M-H)⁻。

20

【0112】

方法2~6

以下の化合物を方法1の手法で調製した。

【0113】

【表2】

方法	化合物	SM
2	2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-[N-(5-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)カルバモイル]キノリン	方法8
3	2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-[N-(5-メトキシピリジン-2-イル)カルバモイル]-6-メチルキノリン	方法7
4	2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-[N-(5-メトキシピリジン-2-イル)カルバモイル]キノリン	方法8
5	2-[N-(5-メトキシピリジン-2-イル)カルバモイル]-4-(2-メチルベンジルオキシ)キノリン	方法9
6	2-(sec-ブトキシ)-4-[N-(5-メトキシカルボニルチアゾール-2-イル)カルバモイル]キノリン	方法10

30

40

【0114】

方法7

2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-カルボキシ-6-メチルキノリン

THF(100ml)中の2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-(2-クロロベン

50

ジルオキシカルボニル) - 6 - メチルキノリン (方法 11; 0.980 g, 2.173 mmol) に、水 (2.6 mL) 中の水酸化ナトリウム溶液を加え、その後、水 (6.0 mL) およびメタノール (10 mL) を加えた。反応混合物を周囲温度で 2 時間 30 分攪拌し、その後 1 M HCl で pH 4 ~ 5 に調整した。その後減圧下で濃縮し、得られる固体を濾別し、水で洗浄し、乾燥し、表題の化合物を無色の固体として得た (0.704 g, 9.9%).

【0115】

NMR: 2.45 (3H, s)、5.60 (2H, s)、7.35 (3H, m)、7.50 (1H, m)、7.55 (1H, dd)、7.65 (1H, m)、7.75 (1H, d)、8.30 (1H, s); m/z 328 (M + H)⁺、326 (M - H)⁻。

【0116】

方法 8 ~ 10

以下の化合物を方法 7 の手法により調製した。

【0117】

【表 3】

方法	化合物	SM
8	2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-カルボキシキノリ ン	方法 12
9	2-カルボキシ-4-(2-メチルベンジルオキシ)キノリ ン	方法 13
10	2-(sec-ブトキシ)-4-カルボキシキノリン	方法 14

【0118】

方法 11

2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-(2-クロロベンジルオキシカルボニル)-6-メチルキノリン

THF (3.0 mL) 中の 2-ヒドロキシ-6-メチルキノリン-4-カルボン酸 (0.757 g, 3.731 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.940 g, 11.208 mmol) および 2-クロロベンジルアルコール (1.060 g, 7.433 mmol) の溶液に、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート (2.20 mL, 11.19 mmol) を滴下した。反応を周囲温度で 72 時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残渣を、イソヘキサン中の 0 ~ 100% の酢酸エチルのグラジエントで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、表題の化合物をオフホワイトの固体として得た (1.080 g, 64%).

【0119】

NMR: 2.45 (3H, s)、5.55 (2H, s)、5.60 (2H, s)、7.50 (10H, m)、7.80 (1H, d)、8.20 (1H, s); m/z 452 (M + H)⁺。

【0120】

方法 12 ~ 14

以下の化合物を方法 11 の手法により調製した。

【0121】

【表4】

方法	化合物	NMR	M/z
12	2-(2-クロロベンジルオキシ)-4-(2-クロロベンジルオキシカルボニル)キノリン	5.55 (2H, s), 5.60 (2H, s), 7.40 (4H, m), 7.55 (4H, m), 7.65 (2H, m), 7.75 (1H, t), 7.90 (1H, d), 8.45 (1H, d)	438 (M+H) ⁺
13	2-(2-メチルベンジルオキシカルボニル)-4-(2-メチルベンジルオキシ)キノリン	2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 5.45 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.20 (6H, m), 7.45 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.80 (1H, t), 8.10 (1H, d), 8.20 (1H, d)	398 (M+H) ⁺ 396 (M-H) ⁻
14	2-(sec-ブトキシ)-4-(sec-ブトキシカルボニル)キノリン	0.90 (6H, m), 1.35 (6H, m), 1.70 (4H, m), 5.05 (1H, m), 5.15 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.80 (1H, d), 8.40 (1H, d)	302 (M+H) ⁺

10

20

【0122】

医薬組成物

ヒトにおける治療用または予防用のための、本明細書で定義した発明の代表的な医薬剤形を、以下に説明する（活性成分を「化合物X」と称する）。

(a) <u>錠剤I</u>	<u>m g /錠</u>	30
化合物X	1 0 0	
ラクトース（ヨーロッパ薬局方）	1 8 2 . 7 5	
クロスカルメロースナトリウム	1 2 . 0	
トウモロコシデンプンペースト（5% w/vペースト）	2 . 2 5	
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0	
(b) <u>錠剤II</u>	<u>m g /錠</u>	40
化合物X	5 0	
ラクトース（ヨーロッパ薬局方）	2 2 3 . 7 5	
クロスカルメロースナトリウム	6 . 0	
トウモロコシデンプン	1 5 . 0	
ポリビニルピロリドン（5% w/vペースト）	2 . 2 5	
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0	
(c) <u>錠剤III</u>	<u>m g /錠</u>	
化合物X	1 . 0	
ラクトース（ヨーロッパ薬局方）	9 3 . 2 5	
クロスカルメロースナトリウム	4 . 0	
トウモロコシデンプンペースト（5% w/vペースト）	0 . 7 5	
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0	
(d) <u>カプセル</u>	<u>m g /カプセル</u>	50
化合物X	1 0	

ラクトース(ヨーロッパ薬局方)	4 8 8 . 5	
マグネシウム	1 . 5	
(e) <u>注射剤I</u>	<u>(50 mg / mL)</u>	
化合物X	5 . 0 % w / v	
1M水酸化ナトリウム溶液	15 . 0 % v / v	
0 . 1M塩酸(pHを7 . 6に調整するため)		
ポリエチレングリコール400	4 . 5 % w / v	
注射剤用水(100%まで)		
(f) <u>注射剤II</u>	<u>(10 mg / mL)</u>	10
化合物X	1 . 0 % w / v	
リン酸ナトリウムBP	3 . 6 % w / v	
0 . 1M水酸化ナトリウム溶液	15 . 0 % v / v	
注射剤用水(100%まで)		
(g) <u>注射剤III</u>	<u>(1 mg / mL、pH6に緩衝)</u>	
化合物X	0 . 1 % w / v	
リン酸ナトリウムBP	2 . 26 % w / v	
クエン酸	0 . 38 w / v	
ポリエチレングリコール400	3 . 5 % w / v	
注射剤用水(100%まで)		
(h) <u>エアロゾルI</u>	<u>mg / mL</u>	20
化合物X	10 . 0	
ソルビタン トリオレアート	13 . 5	
トリクロロフルオロメタン	910 . 0	
ジクロロジフルオロメタン	490 . 0	
(i) <u>エアロゾルII</u>	<u>mg / mL</u>	
化合物X	0 . 2	
ソルビタン トリオレアート	0 . 27	
トリクロロフルオロメタン	70 . 0	
ジクロロジフルオロメタン	280 . 0	
ジクロロテトラフルオロエタン	1094 . 0	30
(j) <u>エアロゾルIII</u>	<u>mg / mL</u>	
化合物X	2 . 5	
ソルビタン トリオレアート	3 . 38	
トリクロロフルオロメタン	67 . 5	
ジクロロジフルオロメタン	1086 . 0	
ジクロロテトラフルオロエタン	191 . 6	
(k) <u>エアロゾルIV</u>	<u>mg / mL</u>	
化合物X	2 . 5	
大豆レシチン	2 . 7	
トリクロロフルオロメタン	67 . 5	40
ジクロロジフルオロメタン	1086 . 0	
ジクロロテトラフルオロエタン	191 . 6	
(j) <u>軟膏</u>	<u>mg</u>	
化合物X	40 mg	
エタノール	300 μ L	
水	300 μ L	
1 - ドデシルアザシクロヘプタンヘプタン - 2 - オン	50 μ L	
プロピレングリコール	1 mLまで	
注釈		

上記の製剤は、製薬分野において周知の慣用の手法により得られうる。錠剤(a)~(50)

c)は、慣用の手段、例えばセルロースアセテートフタレートのコーティングを施すことにより、腸溶性の被覆をされうる。エアロゾル製剤(h)～(k)は、標準的な、計量式のエアロゾルディスペンサーと共に使用されうる。そして、懸濁剤のソルビタントリオレアート、および大豆レシチンは、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンセスキオレアート、ポリソルベート80、ポリグリセロールオレアートまたはオレイン酸などの代替の懸濁剤により置き換えられうる。

【0123】

参考文献

- 1 Printz, R. L.、Magnuson, M. A. および Granner, D. K. (1993年) Annual Review of Nutrition 第10卷、第463～96頁
- 2 DeFronzo, R. A. (1988年) Diabetes 第37卷、第667～87頁
- 3 Froguel, P.、Zouali, H.、Vionnet, N.、Velho, G.、Vaxillaire, M.、Sun, F.、Lesage, S.、Stoffel, M.、Takeda, J. および Passa, P. (1993年) New England Journal of Medicine 第328卷、第697～702頁
- 4 Bell, G. I.、Pilkiss, S. J.、Weber, I. T. および Polonsky, K. S. (1996年) Annual Review of Physiology 第58卷、第171～86頁
- 5 Velho, G.、Petersen, K. F.、Perseghin, G.、Hwang, J. H.、Rothman, D. L.、Pueyo, M. E.、Cline, G. W.、Froguel, P. および Shulman, G. I. (1996年) Journal of Clinical Investigation 第98卷、第1755～61頁
- 6 Christesen, H. B.、Jacobsen, B. B.、Odili, S.、Buettger, C.、Cuesta-Munoz, A.、Hansen, T.、Brusgaard, K.、Massa, O.、Magnuson, M. A.、Shiota, C.、Matschinsky, F. M. および Barbetti, F. (2002年) Diabetes 第51卷、第1240～6頁
- 7 Glaser, B.、Kesavan, P.、Heyman, M.、Davis, E.、Cuesta, A.、Buchs, A.、Stanley, C. A.、Thorneton, P. S.、Permutt, M. A.、Matschinsky, F. M. および Herold, K. C. (1998年) New England Journal of Medicine 第338卷、第226～30頁
- 8 Caro, J. F.、Triester, S.、Patel, V. K.、Tapscott, E. B.、Frazier, N. L. および Doehm, G. L. (1995年) Hormone & Metabolic Research 第27卷、第19～22頁
- 9 Desai, U. J.、Slosberg, E. D.、Boettcher, B. R.、Caplan, S. L.、Fanelli, B.、Stephan, Z.、Guenther, V. J.、Kaleko, M. および Connally, S. (2001年) Diabetes 第50卷、第2287～95頁
- 10 Shiota, M.、Postic, C.、Fujimoto, Y.、Jettton, T. L.、Dixon, K.、Pan, D.、Grimsby, J.、Grippi, J. F.、Magnuson, M. A. および Cherrington, A. D. (2001年) Diabetes 第50卷、第622～9頁
- 11 Ferre, T.、Pujol, A.、Riu, E.、Bosch, F. および Valera, A. (1996年) Proceedings of the National 50

- onal Academy of Sciences of the United States of America 第93巻、第7225~30頁
- 12 Seoane, J.、Barbera, A.、Telemaque-Potts, S.、Newgard, C. B. およびGuinovart, J. J. (1999年) Journal of Biological Chemistry 第274巻、第31833~8頁
- 13 Moore, M. C.、Davis, S. N.、Mann, S. L. およびCherrington, A. D. (2001年) Diabetes Care 第24巻、第1882~7頁
- 14 Alvarez, E.、Roncero, I.、Chowen, J. A.、Vazquez, P. およびBlazquez, E. (2002年) Journal of Neurochemistry 第80巻、第45~53頁
- 15 Lynch, R. M.、Tompkins, L. S.、Brooks, H. L.、Dunn-Meynell, A. A. およびLevin, B. E. (2000年) Diabetes 第49巻、第693~700頁
- 16 Roncero, I.、Alvarez, E.、Vazquez, P. およびBlazquez, E. (2000年) Journal of Neurochemistry 第74巻、第1848~57頁
- 17 Yang, X. J.、Kow, L. M.、Funabashi, T. およびMobbs, C. V. (1999年) Diabetes 第48巻、第1763~1772頁
- 18 Schuitt, F. C.、Huypens, P.、Heimberg, H. およびPipeleers, D. G. (2001年) Diabetes 第50巻、第1~11頁
- 19 Levin, B. E. (2001年) International Journal of Obesity 第25巻
- 20 Alvarez, E.、Roncero, I.、Chowen, J. A.、Thorens, B. およびBlazquez, E. (1996年) Journal of Neurochemistry 第66巻、第920~7頁
- 21 Mobbs, C. V.、Kow, L. M. およびYang, X. J. (2001年) American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism 第281巻、第E649~54頁
- 22 Levin, B. E.、Dunn-Meynell, A. A. およびRouth, V. H. (1999年) American Journal of Physiology 第276巻、第R1223~31頁
- 23 Spanswick, D.、Smith, M. A.、Groppi, V. E.、Logan, S. D. およびAshford, M. L. (1997年) Nature 第390巻、第521~5頁
- 24 Spanswick, D.、Smith, M. A.、Mirshamsi, S.、Routh, V. H. およびAshford, M. L. (2000年) Nature Neuroscience 第3巻、第757~8頁
- 25 Levin, B. E. およびDunn-Meynell, A. A. (1997年) Brain Research 第776巻、第146~53頁
- 26 Levin, B. E.、Govek, E. K. およびDunn-Meynell, A. A. (1998年) Brain Research 第808巻、第317~9頁
- 27 Levin, B. E.、Brown, K. L. およびDunn-Meynell, A. A. (1996年) Brain Research 第739巻、第293~300頁
- 28 Rowe, I. C.、Boden, P. R. およびAshford, M. L. 50

(1996年) Journal of Physiology 第497巻、第365~77頁

29 Fujimoto, K.、Sakata, T.、Arase, K.、Kurata, K.、Okabe, Y. および Shiraiishi, T. (1985年) Life Sciences 第37巻、第2475~82頁

30 Kurata, K.、Fujimoto, K. および Sakata, T. (1989年) Metabolism: Clinical & Experimental 第38巻、第46~51頁。

31 Kurata, K.、Fujimoto, K.、Sakata, T.、Etou, H. および Fukagawa, K. (1986年) Physiology & Behavior 第37巻、第615~20頁。 10

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern Application No PCT/GB 03/04915
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4709 C07D417/12 C07D401/12 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002 024682 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELG.) 28 March 2002 (2002-03-28) page 22, line 36 -page 27, line 17; claims page 43 ---	1
X	WO 2000 026202 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A., ITALY) 11 May 2000 (2000-05-11) page 72, line 22,23; claims 1,6,7 ---	1 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
° Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		
<p style="text-align: center;">*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 style="text-align: center;">*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 style="text-align: center;">*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 style="text-align: center;">*&* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search 5 March 2004	Date of mailing of the International search report 31/03/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5016 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gavriliu, D	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/GB 03/04915

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KAR A: "CINCHOPHEN ANALOGUES AS POTENTIAL CNS AGENTS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 72, no. 9, 1 September 1983 (1983-09-01), pages 1082-1084, XP000651502 ISSN: 0022-3549 compound II tables I,II ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MEIN, DE; Database accession no. 6511458(BRN) XP002272206 abstract & INDIAN J. CHEM. SECT., vol. 25, no. 9, 1986, page 886 ---	1
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002272448 Order Number: T0505-1260, T0504-9244 & 15 November 2001 (2001-11-15), "ENAMINE PRODUCT LISTING", ENAMINE I. KUDRI STR.41, APT.29, KIEV 042,01042, UKRAINE ---	1
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002272449 Order Number: AK-968/15252509, AK-968/12344867, AK-968/40121146, AK-968/40733037, AK-968/40732076, AK-968/15608118, AK-968/15603263, AK-968/41170617, AK-968/41170063, AK-968/37173281 AK-968/15361265, AK-968/13031164, AK-968/1224041, AK-968/12164345, AK-968/12164209, AK-968/11986087, AK-968/11842243, CHS 0720384 & 9 July 2002 (2002-07-09), "INTERCHIM INTERMEDIATES", INTERCHIM 213 AVENUE KENNEDY, BP 1140, MONTLUCON, CEDEX, 03103, FRANCE ---	1,10 -/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No.
PCT/GB 03/04915

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EDMONT, D. ET AL: "Synthesis and evaluation of quinoline carboxyguanidines as antidiabetic agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2000), 10(16), 1831-1834 , XP004216010 the whole document	1-10
Y	WO 02 46173 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 June 2002 (2002-06-13) page 80 -page 84; claims; examples 10,11,15,22,23,25,29,30,35	1-10
Y	WO 00 58293 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 October 2000 (2000-10-05) cited in the application page 331-333; claims; examples 1--54,61-80,82,86-105,107-26	1-10
P,X	WO 2003 082838 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES, PEO) 9 October 2003 (2003-10-09) compound 27-page 5 abstract	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. International application No.
PCT/GB 03/04915

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:
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 5.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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

International Application No. PCT/GB 03 04915

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

The present claims do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which the protection is sought is not clearly defined. The functional term "prodrug" does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. A lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search does not include prodrugs of the compounds of formula I.

It should be noted that the 20 compounds from chemcats are a selection of 327 compounds corresponding to 885 citations in chemcats. 119 citations from 885 have the publication date before 2003. All the compounds involved may become relevant in the assessment of novelty.

It is however not excluded that further compounds/citations are also published before the priority date of the present application, because the publication date indicated in the catalogs of chemcats represent always the newest version.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of 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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 ハーグリーブス, ロドニー・ブライアン

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

(72)発明者 デイヴィーズ, クリストファー・ダニエル

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

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC14 CC62 DD12 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28 BC82 GA07 GA08 GA10 MA01

MA04 NA14 NA15 ZA70 ZC02 ZC35

【要約の続き】

から選択され、環Aは置換ピリジン-2-イルまたはチアゾール-2-イルであり、他の置換基は明細書に定義されたとおりである]、およびグルコキナーゼを通して媒介される疾患または医学的状態の治療または予防における使用が提供される。