

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4498133号
(P4498133)

(45) 発行日 平成22年7月7日 (2010.7.7)

(24) 登録日 平成22年4月23日 (2010.4.23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12	C S P
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
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	

請求項の数 21 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-519682 (P2004-519682)
(86) (22) 出願日	平成15年6月30日 (2003.6.30)
(65) 公表番号	特表2005-532392 (P2005-532392A)
(43) 公表日	平成17年10月27日 (2005.10.27)
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/020489
(87) 国際公開番号	W02004/005262
(87) 国際公開日	平成16年1月15日 (2004.1.15)
審査請求日	平成18年5月30日 (2006.5.30)
(31) 優先権主張番号	60/393,327
(32) 優先日	平成14年7月2日 (2002.7.2)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	596129215
	シェーリング コーポレイション
	Schering Corporation
	アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
	033-0530, ケニルワース, ギャロ
	ッピング ヒル ロード 2000
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409
	弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

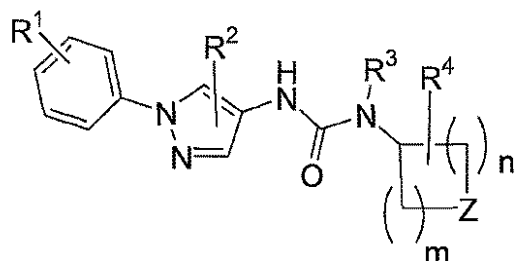
(54) 【発明の名称】 新規神経ペプチド YY5 レセプターアンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式

【化 1】



I

によって表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、ここで、

m は、2 であり；

n は、2 であり；

R¹ は、同じであり得るかまたは異なり得る 0 ~ 5 個の置換基であり、各々が、独立して、-OH、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキルチオ-、シクロアルキルチオ-、-NR⁵R⁶、-NO₂

、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^5R^6$ （ここで、2つの R^5 部分は、同じであり得るかまたは異なり得る）、 $-NC(O)OR^7$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R^2 は、同じであり得るかまたは異なり得る0～2個の置換基であり、各々が、独立して、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-CN$ 、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキルチオ、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^5R^6$ （ここで、2つの R^5 部分は、同じであり得るかまたは異なり得る）、 $-NC(O)OR^7$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R^3 は、水素またはアルキルであり；

R^4 は、水素であり；

R^5 および R^6 は、同じであり得るかまたは異なり得、各々が、独立して、水素、アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロアルキルまたはシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキルまたはシクロアルキルであり；

Z は、 NR^8 であり；

R^8 は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル基で置換されたアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^5R^{11}$ または $-C(O)OR^{10}$ であり；

R^{10} は、アルキル、シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；そして

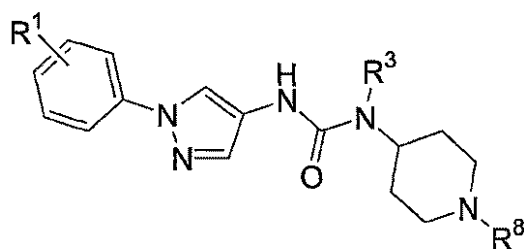
R^{11} は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールである、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

式II：

【化2】



式 II

を有する、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、ここで：

R^1 は、同じであり得るかまたは異なり得るハロゲンである2個の置換基であり；

R^3 は、アルキルであり；そして

R^8 は、 $-SO_2R^{10}$ または $-C(O)R^{11}$ である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

R^1 が、ハロゲンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、2個の置換基である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

各 R^1 が、フッ素である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、2 個の置換基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

各 R^2 が、水素である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 が、アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 が、メチルである、請求項 8 に記載の化合物。

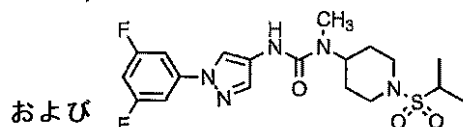
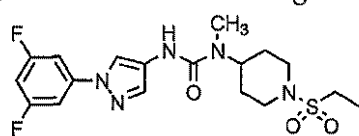
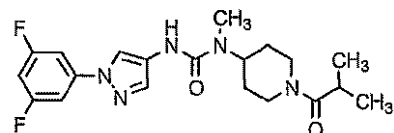
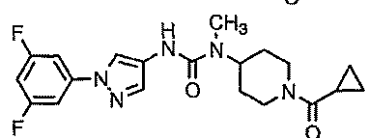
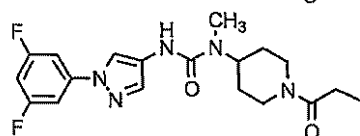
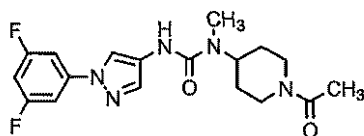
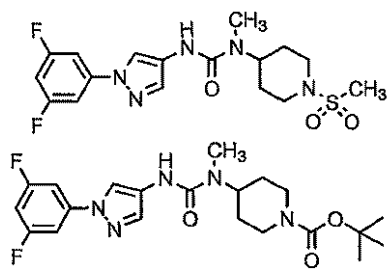
【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物であって、 R^8 が、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、水素、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ シクロプロピル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である、化合物。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、以下

【化 3】



からなる群より選択される、化合物または薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

治療的有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 1 に記載の化合物を、少なくとも 1 つの薬学的に受容可能なキャリアとともに含む、薬学的組成物。

【請求項 1 3】

代謝障害、摂食障害または糖尿病を処置するための薬学的組成物であって、治療的有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、このような処置を必要とする哺乳動物に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

前記摂食障害が過食症である、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 1 5】

前記代謝障害が肥満である、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】

肥満に関連する障害を処置するための薬学的組成物であって、治療的有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、このような処置を必要とする哺乳動物に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の薬学的組成物であって、前記肥満に関連する障害がⅠⅠ型の糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、および高血圧である、薬学的組成物。

20

【請求項 1 8】

薬学的組成物であって、治療的有効量の以下：

第 1 の化合物であって、該第 1 の化合物が、請求項 1 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である、第 1 の化合物；

第 2 の化合物であって、該第 2 の化合物が、該第 1 の化合物とは異なる ₃ アゴニスト、甲状腺ホルモン様剤、食欲抑制剤または N P Y アンタゴニストからなる群より選択された抗肥満剤および / または食欲抑制剤である、第 2 の化合物；および

薬学的に受容可能なキャリア、
を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 9】

30

摂食障害を処置するためのキットであって、該キットは、以下：

一定量の第 1 の化合物であって、該第 1 の化合物が、請求項 1 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である、第 1 の化合物；および

第 2 の化合物であって、該第 2 の化合物が、該第 1 の化合物とは異なる ₃ アゴニスト、甲状腺ホルモン様剤、食欲抑制剤または N P Y アンタゴニストからなる群より選択された抗肥満剤および / または食欲抑制剤である、第 2 の化合物；

を含み、

ここで、該一定量の第 1 の化合物および第 2 の化合物が、治療的効果を生じる、キット。

【請求項 2 0】

40

薬学的組成物であって、治療的有効量の以下：

第 1 の化合物であって、該第 1 の化合物が、請求項 1 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である、第 1 の化合物；

第 2 の化合物であって、該第 2 の化合物が、アルドースレダクターゼインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、ソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B インヒビター、ジペプチジルプロテアーゼインヒビター、インスリン、インスリン模倣物、メトホルミン、アカルボース (acarbose)、トログリタゾン、ロサグリタゾン、ピオグリタゾン、GW - 1929、スルホニル尿素、グリパジド、グリブリド、およびクロルプロパミドからなる群より選択される、第 2 の化合物；ならびに

50

薬学的に受容可能なキャリア、
を含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

少なくとも1つの請求項 1_1 に記載の化合物、および少なくとも1つの薬学的に受容可能なキャリアを組み合わせる工程を包含する、薬学的組成物を作製するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、2002年7月2日出願の米国仮出願60/393,327の利益を主張する

10

【0002】

(発明の分野)

本発明は、代謝障害および摂食障害の処置において有用な神経ペプチドY₅レセプターアンタゴニスト、この化合物を含む薬学的組成物、およびこの化合物を使用する処置方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

神経ペプチドY(NPY)は、中枢神経系および末梢神経系に広く分布する、36アミノ酸の神経ペプチドである。NPYは、ペプチドYYおよび膵臓ポリペプチドもまた含む、膵臓ポリペプチドファミリーのメンバーである(Wahlstedt, C. および Reis, D., Ann. Rev. Toxicol., 32, 309, 1993)。NPYは、少なくとも6つのレセプターサブタイプ(Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅およびY₆と称される)の活性化によって、その生理学的効果を誘発する(Gehlert, D., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 218, 7, 1998; Michel, M.ら、Pharmacol. Rev., 50, 143, 1998)。動物に対するNPYの中枢投与は、食餌摂取の劇的な増加およびエネルギー消費の劇的な減少を引き起こす(Stanley, B. および Leibowitz, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3940, 1985; Billingtonら、Am. J. Physiol., 260, R321, 1991)。これらの効果は、NPY Y₅レセプターサブタイプの活性化によって少なくとも部分的に媒介されると考えられる。NPY Y₅レセプターサブタイプの単離および特徴付けが、報告されている(Gerald, C.ら、Nature, 1996, 382, 168; Gerald, C.ら、WO 96/16542)。さらに、Y₅選択的アゴニスト[D-Trp^{3,2}]NPYのラットへの投与による、NPY Y₅レセプターの活性化は、摂食を刺激し、そしてエネルギー消費を減少させることが報告されている(Gerald, C.ら、Nature, 1996, 382, 168; Hwa, J.ら、Am. J. Physiol., 277(46), R1428, 1999)。

20

30

【0004】

PCT特許出願WO 00/27845は、選択的な神経ペプチドY₅レセプターアンタゴニストであって、肥満および肥満に関連する合併症の処置に有用であるといわれる、スピロ-インドリンとしてこの特許出願において特徴付けられた化合物のクラスを記載している。治療活性を有すると示された尿素誘導体は、米国特許第4,623,662号(抗アテローム硬化症剤)および同第4,405,644号(脂肪代謝の処置)において記載されている。

40

【0005】

米国仮出願番号60/232,255は、置換された尿素神経ペプチドY₅レセプターアンタゴニストのクラスを記載している。

【発明の開示】

50

【課題を解決するための手段】

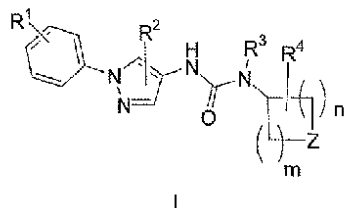
【0006】

(発明の要旨)

1つの実施形態において、本発明は、NPY Y5レセプターアンタゴニスト活性を有する新規化合物を提供する。これらの化合物は、構造式I：

【0007】

【化4】



10

によって表されるか、または薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であり、ここで、

mは、1～3の数字であり；

nは、1～3の数字であり；

mおよびnは、同じであり得るかまたは異なり得；

R¹は、同じであり得るかまたは異なり得る0～5個の置換基であり、各々が、独立して、-OH、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキルチオ-、シクロアルキルチオ-、-NR⁵R⁶、-NO₂、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁵R⁶（ここで、2つのR⁵部分は、同じであり得るかまたは異なり得る）、-NC(O)OR⁷、-C(O)OR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

R²は、同じであり得るかまたは異なり得る0～2個の置換基であり、各々が、独立して、-OH、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、-CN、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキルチオ-、シクロアルキルチオ-、-NR⁵R⁶、-NO₂、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁵R⁶（ここで、2つのR⁵部分は、同じであり得るかまたは異なり得る）、-NC(O)OR⁷、-C(O)OR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

R³は、水素またはアルキルであり；

R⁴は、同じであり得るかまたは異なり得る0～6個の置換基であり、各々が、独立して、アルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、アラルキル-、ヘテロアラルキル-、ハロアルキルまたは-OHであり；

R⁵およびR⁶は、同じであり得るかまたは異なり得、各々が、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロアルキルまたはシクロアルキルであり；

R⁷は、アルキルまたはシクロアルキルであり；

40

Zは、NR⁸またはCR³R⁹であり；

R⁸は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル基で置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル-、ヘテロアラルキル-、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)NR⁵R¹¹または-C(O)OR¹⁰であり、

R⁹は、水素、アルキル、-OH、アルコキシ、-NR⁵R¹¹、アリール、またはヘテロアリールであるか；あるいはR³およびR⁹は、一緒に結合して、それらが結合する炭素とともに、3～7員環を形成し得；

R¹⁰は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；そして

R¹¹は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである

50

。

【 0 0 0 8 】

本発明はまた、肥満のような代謝障害、および過食症のような摂食障害の処置のための薬学的組成物に関する。1つの局面において、本発明はまた、式 I の化合物あるいはこの化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物の肥満処置量、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、肥満を処置するための薬学的組成物に関する。

【 0 0 0 9 】

(詳細な説明)

本発明は、構造式 I によって示される化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物に関し、ここで、種々の部分は上記のとおりである。

10

【 0 0 1 0 】

式 I の化合物は、ラセミ混合物または鏡像異性的に純粋な化合物として投与され得る。

【 0 0 1 1 】

化合物の好ましい群は、 R^1 が、ハロゲンである、式 I の化合物である。

【 0 0 1 2 】

式 I の化合物のさらに好ましい群は、 R^1 が、2 個の置換基であり、各々が、フッ素である群である。

【 0 0 1 3 】

好ましい化合物の別の群は、 R^2 が、2 個の置換基である、式 I の化合物である。

【 0 0 1 4 】

別の好ましい群の化合物は、 R^2 が、0 である、化合物である。

20

【 0 0 1 5 】

別の好ましい群の化合物は、 R^3 が、アルキルである、式 I の化合物である。

【 0 0 1 6 】

別の好ましい群の化合物は、 R^3 が、メチルである、化合物である。

【 0 0 1 7 】

別の好ましい群の化合物は、 m が、2 であり、 n が 2 であり、 R^4 が水素であり、そして Z が NR^8 である、式 I の化合物である。

【 0 0 1 8 】

別の好ましい群の化合物は、 R^8 が、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、水素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)$ シクロプロピル、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、または $-SO_2CH(CH_3)_2$ である、式 I の化合物である。

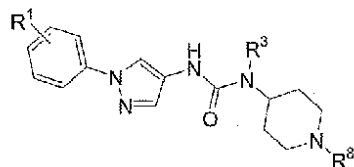
30

【 0 0 1 9 】

好ましい化合物の別の群は、式 II :

【 0 0 2 0 】

【 化 5 】



式 II

40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であり、ここで：

R^1 は、同じであり得るかまたは異なり得るハロゲンである 2 個の置換基であり；

R^3 は、アルキルであり；そして

R^8 は、 $-SO_2R^{10}$ または $-C(O)R^{11}$ である。

【 0 0 2 1 】

好ましい化合物のセットは、表 1 において以下に列挙される。

50

【0022】

式Iの化合物は、肥満の処置に有用な、高い選択性、高い親和性のNPY Y5レセプターアンタゴニストとして有用であり得る。

【0023】

他に記載のない限り、以下の定義は、本明細書および特許請求の範囲全体を通して適用される。これらの定義を、用語が単独で使用されるかまたは他の用語と組み合わせて使用されるか否かにかかわらず、適用する。従って、「アルキル」の定義は、「アルキル」、および「アルコキシ」、「アルキルアミノ」などの「アルキル」部分に適用する。

【0024】

上記および本明細書全体を通して使用される場合、以下の用語は、他に示されない限り、以下の意味を有することが理解されねばならない。

【0025】

「患者」は、ヒトおよび動物の両方を含む。

【0026】

「哺乳動物」は、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【0027】

「アルキル」は、直鎖でも分枝鎖でもよく、そして鎖中に約1～約20個の炭素原子を含む、脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖中に約1～約12個の炭素原子を含む。より好ましいアルキル基は、鎖中に約1～約6個の炭素原子を含む。分枝とは、1つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が、直鎖アルキル鎖に結合されることを意味する。「低級アルキル」とは、鎖中に約1～約6個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、これは、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。用語「置換アルキル」とは、アルキル基が1つ以上の置換基によって置換され得ることを意味し、これらの置換基は、同一であっても異なってもよく、各置換基は、ハロ、アルキル、アリール、-シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、-NH（アルキル）、-NH（シクロアルキル）、-N（アルキル）₂、カルボキシおよび-C（O）O-アルキルからなる群より独立して選択される。適切なアルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルおよびt-ブチルが挙げられる。

【0028】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、かつ鎖中に約2～約15個の炭素原子を含む、脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルケニル基は、鎖中に約2～約12個の炭素原子を有し；より好ましくは、鎖中に約2～約6個の炭素原子を有する。分枝とは、1つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が、直鎖アルケニル鎖に結合されることを意味する。「低級アルケニル」は、鎖中に約2～約6個の炭素原子を有するアルケニル基を意味し、これらは直鎖であっても分枝鎖であってもよい。用語「置換アルケニル」は、アルケニル基が1つ以上の置換基によって置換され得、これらの置換基は、同一であっても異なってもよく、各置換基は、ハロ、アルキル、アリール、-シクロアルキル、シアノおよびアルコキシからなる群より独立して選択されることを意味する。適切なアルケニル基の非限定的な例としては、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、および3-メチルブト-2-エニルが挙げられる。

【0029】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、かつ鎖中に約2～約15個の炭素原子を含む、脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキニル基は、鎖中に約2～約12個の炭素原子を有し；より好ましくは、鎖中に約2～約4個の炭素原子を有する。分枝とは、1つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が、直鎖アルキニル鎖に結合されることを意味する。「低級アルキニル」は、鎖中に約2～約6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味し、これらは直鎖であっても分枝鎖であってもよい。適切なアルキニル基の非限定的

10

20

30

40

50

な例としては、エチニル、プロピニルおよび 2 - ブチニルが挙げられる。用語「置換アルキニル」は、アルキニル基が 1 つ以上の置換基によって置換され得、これらの置換基は、同一であっても異なってもよく、各置換基は、アルキル、アリールおよび - シクロアルキルからなる群より独立して選択されることを意味する。

【 0 0 3 0 】

「アリール」は、芳香族の単環式環系または多環式環系を意味し、これらは、約 6 ~ 約 14 個の炭素原子、好ましくは約 6 ~ 約 10 個の炭素原子を含む。アリール基は、その環上で 1 つ以上の置換基で置換されていても、置換されていなくてもよく、これらの置換基は、同一であっても異なってもよく、各置換基は、アルキル、アリール、 OCF_3 、 OCO アルキル、 OCO アリール、 CF_3 、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、- シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群より独立して選択される。適切なアリール基の非限定的な例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。「アリール」基はまた、1 つ以上の炭素原子と 1 つ以上の酸素原子との組み合わせ（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）によってその芳香族環上の 2 つの隣接する炭素を連結することによって置換され得る。

【 0 0 3 1 】

「ヘテロアリール」は、約 5 ~ 約 14 個の環原子（好ましくは、約 5 ~ 約 10 個の環原子（ここで、1 個以上の環原子は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄（単独または組み合わせで））である）を含む芳香族の単環式環系または多環式環系を意味する。好ましいヘテロアリールは、約 5 ~ 約 6 個の環原子を含む。この「ヘテロアリール」は、必要に応じて、環上の利用可能な水素を、1 以上の置換基（同じであっても、異なってもよく、各々、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、アラルケニル、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリール、ヘテロアラルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、- シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルからなる群より独立して選択される）によって置換することにより、環上で置換され得る。ヘテロアリールの語幹の前の接頭語、アザ、オキサ、またはチアは、それぞれ、少なくとも 1 つの窒素原子、酸素原子または硫黄原子が、環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、必要に応じて、対応する N - オキシドに酸化され得る。適切なヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、トリアゾリルなどが挙げられる。

【 0 0 3 2 】

「アラルキル」は、アリール - アルキル - 基を意味し、ここでそのアリールおよびアルキルは、先に記載されたとおりである。好ましいアラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアラルキル基の非限定的な例としては、ベンジル、2 - フェネチルおよびナフトレニルメチルが挙げられる。親部分への結合は、アルキルを介する。

【 0 0 3 3 】

「アルキルアリール」は、アルキル - アリール - 基を意味し、ここでそのアルキルおよびアリールは、先に記載されたとおりである。好ましいアルキルアリールは、低級アルキ

10

20

30

40

50

ル基を含む。適切なアルキルアリアル基の非限定的な例は、トリルである。親部分への結合は、アリアルを介する。

【 0 0 3 4 】

「シクロアルキル」は、約 3 ～ 約 1 0 個の炭素原子（好ましくは、約 5 ～ 約 1 0 個の炭素原子）を含む、非芳香族の単環式環系または多環式環系を意味する。好ましいシクロアルキル環は、約 5 ～ 約 7 個の環原子を含む。このシクロアルキルは、必要に応じて、環上の利用可能な水素を、1 個以上の置換基（同じであっても、異なってもよく、各々、独立して、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、アルキルアリアル、アラルケニル、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロアラルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ヘテロアリアルスルフィニル、アルキルチオ、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルからなる群より選択される）で置換することによって、環上で置換され得る。適切な単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。適切な多環式シクロアルキルの非限定的な例としては、1 - デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。

10

【 0 0 3 5 】

「ハロ」は、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基またはヨード基を意味する。好ましくは、フルオロ、クロロ、またはブロモであり、より好ましくは、フルオロおよびクロロである。

20

【 0 0 3 6 】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素、または臭素であり、より好ましくは、フッ素および塩素である。

【 0 0 3 7 】

「ハロアルキル」は、アルキル上の 1 個以上の水素原子が上記で定義されたハロ基により置換されている、上記で定義されたアルキルを意味する。

【 0 0 3 8 】

「シクロアルケニル」は、約 3 ～ 約 1 0 個の炭素原子（好ましくは、約 5 ～ 約 1 0 個の炭素原子）を含む、非芳香族の単環式環系または多環式環系（これは、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む）を意味する。好ましいシクロアルケニル環は、約 5 ～ 約 7 個の環原子を含む。このシクロアルケニルは、必要に応じて、環上の利用可能な水素を、1 個以上の置換基（同じであっても、異なってもよく、各々、独立して、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、アルキルアリアル、アラルケニル、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロアラルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ヘテロアリアルスルフィニル、アルキルチオ、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルからなる群より選択される）で置換することによって、環上で置換され得る。適切な単環式シクロアルケニルの非限定的な例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルなどが挙げられる。適切な多環式シクロアルケニルの非限定的な例は、ノルボルニルエニルである。

30

40

【 0 0 3 9 】

「ヘテロシクリル」は、約 3 ～ 約 1 0 個の環原子（好ましくは、約 5 ～ 約 1 0 個の環原子（ここで、環系の 1 個以上の原子は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄（単独または組み合わせて））を含む、非芳香族の飽和単環式環系または飽和

50

多環式環系を意味する。隣接する酸素原子および／または硫黄原子は、環系に存在しない。好ましいヘテロシクリルは、約5～約6個の環原子を含む。ヘテロシクリルの語根の前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、少なくとも1つの窒素原子、酸素原子または硫黄原子が、環原子として存在することを意味する。このヘテロシクリルは、必要に応じて、環上の利用可能な水素を、1個以上の置換基（同じであっても、異なってもよく、各々、独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、アラルケニル、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリール、ヘテロアラルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルからなる群より選択される）で置換することによって、環上で置換され得る。このヘテロシクリルの窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて、対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドに酸化され得る。適切な単環式ヘテロシクリル環の非限定的例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピラニル、テトラヒドロチオフェニル、モルホリニルなどが挙げられる。

【0040】

「アラルケニル」は、アリール - アルケニル - 基を意味し、ここでそのアリールおよびアルケニルは、先に記載されたとおりである。好ましいアラルケニルは、低級アルケニル基を含む。適切なアラルケニル基の非限定的例としては、2 - フェネテニルおよび2 - ナフチルエテニルが挙げられる。親部分への結合は、アルケニルを介する。

【0041】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール - アルキル基を意味し、ここでそのヘテロアリールおよびアルキルは、先に記載されたとおりである。好ましいヘテロアラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアラルキル基の非限定的例としては、ピリジルメチル、2 - (フラン - 3 - イル) エチルおよびキノリン - 3 - イルメチルが挙げられる。親部分への結合は、アルキルを介する。

【0042】

「ヘテロアラルケニル」は、ヘテロアリール - アルケニル - 基を意味し、ここで、そのヘテロアリールおよびアルケニルは、先に記載されたとおりである。好ましいヘテロアラルケニルは、低級アルケニル基を含む。適切なヘテロアラルケニル基の非限定的例としては、2 - (ピリド - 3 - イル) エテニルおよび2 - (キノリン - 3 - イル) エテニルが挙げられる。親部分への結合は、アルケニルを介する。

【0043】

「ヒドロキシアルキル」は、HO - アルキル - 基を意味し、ここでアルキルは、先に規定されたとおりである。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含む。適切なヒドロキシアルキル基の非限定的例としては、ヒドロキシメチルおよび2 - ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0044】

「アシル」は、H - C(O) - 基、アルキル - C(O) - 基、アルケニル - C(O) - 基、アルキニル - C(O) - 基、シクロアルキル - C(O) - 基、シクロアルケニル - C(O) - 基、またはシクロアルキニル - C(O) - 基を意味し、ここで種々の基は、先に記載されたとおりである。親部分への結合は、カルボニルを介する。好ましいアシルは、低級アルキルを含む。適切なアシル基の非限定的例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2 - メチルプロパノイル、およびシクロヘキサノイルが挙げられる。

【0045】

「アロイル」は、アリール - C(O) - 基を意味し、ここでそのアリール基は、先に記載されたとおりである。親部分への結合は、カルボニルを介する。適切な基の非限定的例

としては、ベンゾイルならびに 1 - ナフトイルおよび 2 - ナフトイルが挙げられる。

【 0 0 4 6 】

「アルコキシ」は、アルキル - O - 基を意味し、ここでそのアルキル基は、先に記載したとおりである。適切なアルコキシ基の非限定的例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシおよびイソプロポキシが挙げられる。このアルキル基は、エーテルの酸素を介して隣接部分に連結される。

【 0 0 4 7 】

「アリールオキシ」は、アリール - O - 基を意味し、ここでそのアリール基は、先に記載されたとおりである。適切なアリールオキシ基の非限定的例としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテルの酸素を介する。

10

【 0 0 4 8 】

「アルキルチオ」は、アルキル - S - 基を意味し、ここでそのアルキル基は、先に記載されたとおりである。適切なアルキルチオ基の非限定的例としては、メチルチオ、エチルチオ、i - プロピルチオおよびヘプチルチオが挙げられる。親部分への結合は、硫黄を介する。

【 0 0 4 9 】

「アリールチオ」は、アリール - S - 基を意味し、ここでそのアリール基は、先に記載されたとおりである。適切なアリールチオ基の非限定的例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。親部分への結合は、硫黄を介する。

【 0 0 5 0 】

20

「アラルキルチオ」は、アラルキル - S - 基を意味し、ここでそのアラルキル基は、先に記載したとおりである。適切なアラルキルチオ基の非限定的例は、ベンジルチオである。親部分への結合は、硫黄を介する。

【 0 0 5 1 】

「アルコキシカルボニル」は、カルボニルを介して隣接部分に連結された先に規定されたアルコキシ基を意味する。アルコキシカルボニル基の非限定的例としては、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_3$ などが挙げられる。

【 0 0 5 2 】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール - O - C(O) - 基を意味する。適切なアリールオキシカルボニル基の非限定的例としては、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。親部分への結合は、カルボニルを介する。

30

【 0 0 5 3 】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル - O - C(O) - 基を意味する。適切なアラルコキシカルボニル基の非限定的例は、ベンジロキシカルボニルである。親部分への結合は、カルボニルを介する。

【 0 0 5 4 】

「アルキルスルホニル」は、アルキル - S(O₂) - 基を意味する。好ましい基は、そのアルキル基が低級アルキルであるものである。親部分への結合は、スルホニルを介する。

【 0 0 5 5 】

40

「アルキルスルフィニル」は、アルキル - S(O) - 基を意味する。好ましい基は、そのアルキル基が低級アルキルであるものである。親部分への結合は、スルフィニルを介する。

【 0 0 5 6 】

「アリールスルホニル」は、アリール - S(O₂) - 基を意味する。親部分への結合は、スルホニルを介する。

【 0 0 5 7 】

「アリールスルフィニル」は、アリール - S(O) - 基を意味する。親部分への結合は、スルフィニルを介する。

【 0 0 5 8 】

50

用語「必要に応じて～置換される(た)」は、特定の基、ラジカルまたは部分との任意の置換を意味する。

【0059】

本明細書中で使用される場合、用語「組成物」は、特定の量の特定の成分、ならびに直接的または間接的に特定の量の特定の成分の組み合わせから生じる任意の生成物を含む生成物を含むことが意図される。

【0060】

本発明の化合物の溶媒和物もまた、本明細書中で企図される。「溶媒和物」は、本発明の化合物と、1以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む、種々の程度のイオン結合および共有結合を包含する。特定の例において、溶媒和物は、例えば、1以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子中に組み込まれる場合に、単離され得る。「溶媒和物」は、溶液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を含む。適切な溶媒和物の非限定的例としては、エタノール和物、メタノール和物などが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子が H_2O である溶媒和物である。

【0061】

「有効量」または「治療有効量」は、YY5により媒介される疾患または状態を有する哺乳動物(例えば、ヒト)を処置し、従って、所望の治療効果を生じるに有効な本発明の化合物の量を記載することが意味される。

【0062】

式Iの化合物は、塩を形成し、これもまた本発明の範囲内である。本明細書中の式Iの化合物に対する言及は、別段示されなければ、その塩に対する言及を含むことが理解される。用語「塩」は、本明細書中で使用される場合、無機酸および/または有機酸により形成される酸性塩、ならびに無機塩基および/または有機塩基により形成される塩基性塩を示す。さらに、式Iの化合物が、塩基性部分(例えば、ピリジンまたはイミダゾールが挙げられるが、これらに限定されない)および酸性部分(例えば、カルボン酸が挙げられるが、これらに限定されない)の両方を含む場合、双性イオン(「内部塩」)が形成され得、これは、本明細書中で使用される場合、用語「塩」内に包含される。薬学的に受容可能な(すなわち、非毒性の、生理学的に受容可能な)塩が好ましいが、他の塩もまた有用である。式Iの化合物の塩は、例えば、式Iの化合物と、塩が沈殿するような媒体中、または後に凍結乾燥される水性媒体中で、ある量(例えば、当量)の酸または塩基と反応させることによって形成され得る。

【0063】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩(例えば、本明細書中に言及されるもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩(トシレートとしても公知)、ウンデカン酸塩などが挙げられる。さらに、塩基性の薬学的化合物から薬学的に有用な塩を形成するに適していると一般的に考えられる酸は、例えば、S. Berg
eら, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of
Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Andersonら,
The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; およびウェブサイト上の The
Orange Book (Food & Drug Administration, 50

Washington, D.C.)により議論される。これらの開示は、本明細書中に参考として援用される。

【0064】

例示的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（N, N - ビス（デヒドロアピエチル）エチレンジアミンにより形成される）、N - メチル - D - グルカミン、N - メチル - D - グルカミド、t - ブチルアミンのような、有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リジンなど）との塩が挙げられる。塩基性の窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、および塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、および臭化ブチル、ならびにヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチル）、ジアルキルスルフェート（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミル）、長鎖ハライド（例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチルおよび塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチルおよび臭化ステアリル、ならびにヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチルおよびヨウ化ステアリル）、アルキルハライド（例えば、ベンジルブロミドおよびフェネチルブロミド）などのような薬剤により四級化され得る。

10

【0065】

このような酸性塩および塩基性塩の全ては、本発明の範囲内の薬学的に受容可能な塩であることが意図され、全ての酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的のために対応する化合物の遊離形態に等価であるとみなされる。

20

【0066】

式 I の化合物、ならびにその塩および溶媒和物は、それらの互変異性形態にて（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在し得る。全てのこのような互変異性形態は、本明細書中において本発明の一部であると企図される。

【0067】

本発明の化合物の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など（その化合物の塩および溶媒和物の異性体を含む））（例えば、種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るもの（エナンチオマー形態（これは、不斉炭素の非存在下ですら存在し得る）、回転変異体形態（rotameric form）、アトロブ異性体、およびジアステレオマー形態を含む））は、本発明の範囲内であることが企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくてもよいし、例えば、ラセミ化合物として、または全ての他の立体異性体と、もしくは他の選択された立体異性体と、混合されていてよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 推奨により規定されるような S 立体配置または R 立体配置を有し得る。用語「塩」、「溶媒和物」などの使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異体、またはラセミ化合物の塩および溶媒和物に等しく適用されることが意図される。

30

【0068】

高度に選択的で、高親和性の NPYY5 レセプターアンタゴニストとして有用であり得る式 I の化合物は、これもまた NPYY5 レセプターアンタゴニストとして有用である他の「異なる」化合物を含む他の化合物と組合わせて使用され得る。用語「異なる」が使用される場合、これらの他の化合物が、式 I の化合物とは化学的に異なることを意図する。

40

【0069】

任意の変数（例えば、アリール、複素環、R² など）が、任意の構成要素または式 I において 1 回を超えて存在する場合、各存在に対するそれらの規定は、全ての他の存在におけるそれらの規定とは無関係である。また、置換基および / または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ、許容され得る。

【0070】

好ましい群の化合物は、以下の表 1 に列挙される化合物、およびその薬学的に受容可能

50

な塩または溶媒和物である：

【 0 0 7 1 】

【 化 6 - 1 】

表 1

	10
	20
	30

【 0 0 7 2 】

【 化 6 - 2 】

	40
および	

本発明の別の局面は、NPY Y5レセプターアンタゴニストにより媒介される疾患または状態を患う哺乳動物（例えば、ヒト）を、治療有効量の少なくとも1種の式Iの化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を、その哺乳動物に投与することによって処置する方法である。

【0073】

有用な投薬量は、1日あたり約0.001～100mg/kg体重の式Iの化合物である。好ましい投薬量は、1日あたり約0.01～25mg/kgの式Iの化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【0074】

本発明の別の局面は、肥満を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする哺乳動物に治療有効量の少なくとも1種の式Iの化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を投与する工程を包含する。

【0075】

本発明の別の局面は、過食症および拒食症のような摂食障害および代謝障害を処置する方法に関し、治療有効量の少なくとも1種の式Iの化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を包含する。

10

【0076】

本発明の別の局面は、高脂質血症を処置する方法に関し、この方法は、哺乳動物に治療有効量の少なくとも1種の式Iの化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を投与する工程を包含する。

【0077】

本発明の別の局面は、セルライトおよび脂肪の蓄積を処置する方法に関し、この方法は、哺乳動物に治療有効量の少なくとも1種の式Iの化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を投与する工程を包含する。

20

【0078】

本発明の別の局面は、II型糖尿病を処置する方法に関し、この方法は、哺乳動物に治療有効量の少なくとも1種の式Iの化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を投与する工程を包含する。

【0079】

本発明の化合物の、NPY Y5レセプターに対する「直接的」効果に加え、インスリン耐性、グルコース寛容減損、II型糖尿病、高血圧、高脂質血症、心臓血管疾患、胆石、特定の癌、および睡眠時無呼吸のような、体重減少により利益を受け得る疾患および状態がある。

【0080】

本発明はまた、薬学的組成物に関し、これは、少なくとも1種の式Iの化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、および少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する。

30

【0081】

本発明はまた、肥満の処置のための薬学的組成物に関し、これは、肥満処置量の少なくとも1種の式Iの化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、および少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する。

【0082】

式Iの化合物は、以下の調製および実施例において、以下の反応スキームで示されるような液相合成または固相合成のいずれかを使用して、当業者に公知のプロセスによって生成され得る。

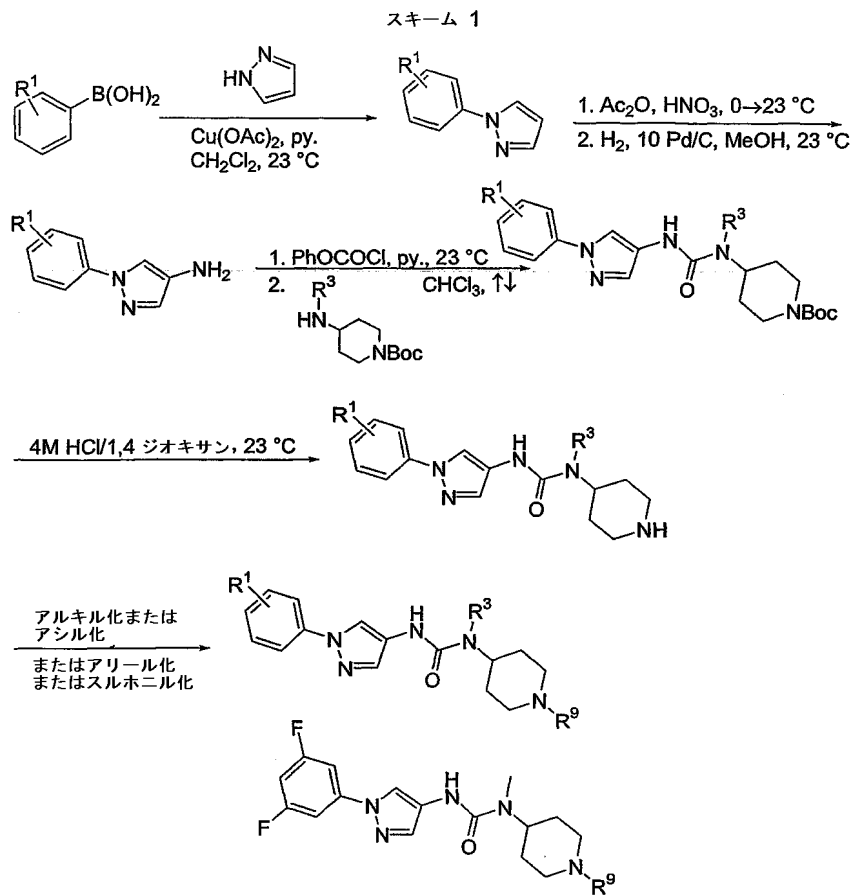
40

【0083】

式Iの化合物は、以下のようなスキーム1によって調製され得る：

【0084】

【化 7】



10

20

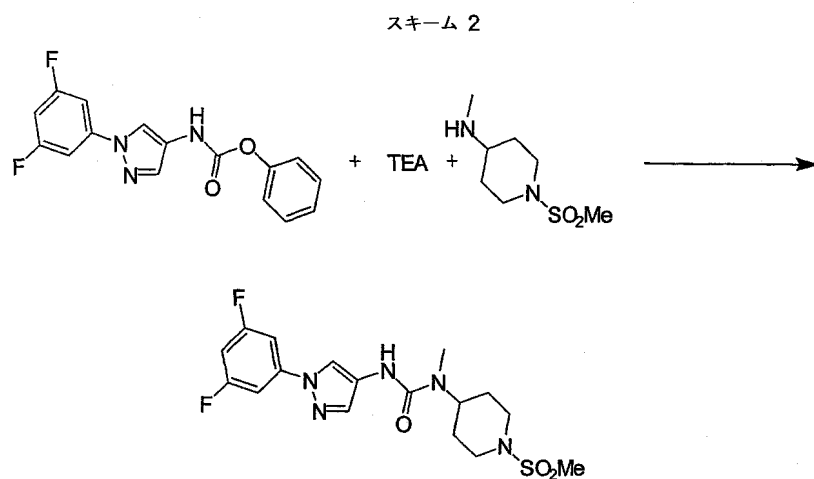
【 0 0 8 5 】

式 I の化合物（ここで、 R^8 は SO_2Me である）は、スキーム 2 によって調製され得る。

【 0 0 8 6 】

30

【化 8】



40

式 I の化合物のコンビナトリアルライブラリーは、また、上記スキームにおいて示されるように、固相化学反応を使用して調製され得る。

【 0 0 8 7 】

本発明の範囲内の代替の機構経路および類似の構造物は、当業者に明らかである。

【 0 0 8 8 】

50

出発物質は、公知の方法および／または調製において記載される方法によって調製される。

【0089】

式Ⅰの化合物は、NPY Y5レセプター拮抗（アンタゴナイズ）活性を示し得、この活性は、肥満、摂食亢進症および糖尿病のような摂食障害を処置するための薬学的活性と関連している。

【0090】

式Ⅰの化合物は、NPY Y5レセプターアンタゴニスト活性を示すように設計された試験手順において薬学的活性を提示する。この化合物は、薬学的治療用量では無毒性である。

【0091】

（cAMPアッセイ）

Y5レセプターサブタイプを発現するHEK-293細胞を、10% FCS (ICN)、1% ペニシリン-ストレプトマイシンおよび200 μg/ml Geneticin（登録商標）(GibcoBRL #11811-031)を補充したダルベッコ改変イーグル培地(Dulbecco's modified Eagles' media) (Gibco-BRL)中で、加湿した5% CO₂ 雰囲気の下で維持した。アッセイの2日前、細胞解離溶液(1×; 非酵素性[Sigma #C-5914])を使用して、細胞をT-175組織培養フラスコから剥がし、そして96ウェル平底組織培養プレート中に、1ウェル当たり15,000~20,000細胞の濃度で播種した。約48時間後、細胞単層をハンス緩衝化塩溶液(Hank's balanced salt solution) (HBSS)でリンスし、次いで、目的のアンタゴニスト化合物を含むかまたは含まない、1mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン([IBMX] Sigma #1-587)を含む、1ウェル当たり約150 μlのアッセイ緩衝液(4mM MgCl₂、10mM HEPES、0.2% BSA[HH]で補充したHBSS)と共に、37℃でプレインキュベートした。20分後、1mM IBMX-HHアッセイ緩衝液(±アンタゴニスト化合物)を取り出し、そして、ある濃度の目的のアンタゴニスト化合物の存在下または非存在下での、1.5 μM (CHO細胞)または5 μM (HEK-293細胞)のホルスコリン(forskolin) (Sigma #F-6886)および種々の濃度のNPYを含むアッセイ緩衝液と交換した。10分後に、この培地を取り除き、そして細胞の単層を75 μlエタノールで処理した。この組織培養プレートを、台振盪器(platform shaker)で15分間振盪し、その後、プレートを温浴に移して、エタノールを蒸発させた。全てのウェルを乾燥させて、細胞残渣を250 μl Flash Plate（登録商標）アッセイ緩衝液に再溶解した。各ウェルのcAMPの量を、[¹²⁵I]-cAMP Flash Plate（登録商標）キット(NEEN #SMP-001)を使用して、そして製造業者により提供された指示書に従って定量した。データを、pmol cAMP/mlまたはコントロールに対する比率のいずれかとして表した。全てのデータ点は三連で決定し、そしてEC₅₀ (nM)を、非直線性(シグモイド曲線)回帰方程式(GraphPad PrismTM)を使用して計算した。アンタゴニスト化合物のK_Bを、以下の式を使用して評価した：

$$K_B = [B] / (1 - \{[A'] / [A]\})$$

ここで、

[A]は、アンタゴニスト非存在下でのアゴニスト(NPY)のEC₅₀であり、

[A']は、アンタゴニスト存在下でのアゴニスト(NPY)のEC₅₀であり、

そして

[B]は、アンタゴニストの濃度である。

【0092】

（NPYレセプター結合アッセイ）

ヒトNPY Y5レセプターを、CHO細胞中で発現した。結合アッセイは、5~10 μgの膜タンパク質および0.1 nMの¹²⁵I-ペプチド YYを含む50mM HE

10

20

30

40

50

PES (pH 7.2)、2.5 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 および 0.1 % BSA 中で、総容積 200 μl で実施した。非特異的結合を、1 μM の NPY の存在下で決定した。この反応混合物を、室温で 90 分間インキュベートし、次いで、0.5 % のポリエチレンイミン中で前浸漬した Millipore MAF C ガラスファイバーフィルタープレートを通して濾過した。このフィルターをリン酸緩衝化生理食塩水で洗浄し、そして放射能を Packard Top Count シンチレーションカウンターで測定した。

【0093】

本発明の化合物について、約 0.2 nM ~ 約 500 nM の NPY Y5 レセプター結合活性の範囲を観測した。本発明の化合物は、好ましくは約 0.2 nM ~ 約 250 nM の範囲、より好ましくは約 0.2 nM ~ 約 100 nM の範囲、そして最も好ましくは約 0.2 nM ~ 約 10 nM の範囲の結合活性を有する。

10

【0094】

本発明のさらに別の局面は、式 I の化合物の組合せであるか、あるいはこの化合物および以下に記載されるような他の化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒である。

【0095】

本発明のこのような局面の 1 つは、哺乳動物（例えば、女性または男性のヒト）に以下を投与する工程を包含する、肥満を処置する方法である：

a. ある量の少なくとも 1 つの第 1 の化合物であって、この第 1 の化合物は、式 I の化合物であるか、あるいはこの化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒である、第 1 の化合物；および

20

b. ある量の少なくとも 1 つの第 2 の化合物であって、この第 2 の化合物は、第 1 の化合物と異なり、抗肥満剤および / または食欲抑制剤（例えば、 γ アゴニスト、甲状腺ホルモン様作用剤 (thyromimetic agent)、食欲抑制剤、または NPY アンタゴニスト）であり、ここで第 1 の化合物および第 2 の化合物の量は、治療効果を生じる。

【0096】

本発明のさらに別の局面は、式 I の化合物の組合せであるか、あるいはこの化合物および以下に記載されるような他の化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒である。

【0097】

30

本発明はまた、薬学的な併用組成物に関し、この薬学的な併用組成物は、以下：治療有効量の組成物を含有し、この組成物は、以下を含む：

少なくとも 1 つの第 1 の化合物であって、この第 1 の化合物は、式 I の化合物であるか、あるいはこの化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒である、第 1 の化合物、
少なくとも 1 つの第 2 の化合物であって、この第 2 の化合物は、第 1 の化合物と異なる、抗肥満剤および / または食欲抑制剤（例えば、 γ アゴニスト、甲状腺ホルモン様作用剤、食欲抑制剤、または NPY アンタゴニスト）；および / または必要に応じて、薬学的キャリア、ビヒクル、もしくは希釈剤である、第 2 の化合物。

【0098】

本発明の別の局面は、キットであり、このキットは、以下を含む：

40

a. 第 1 の単回用量形態の、ある量の式 I の化合物、またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒および薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルまたは希釈物；

b. 第 2 の単回用量形態の、式 I の化合物と異なる、ある量の抗肥満剤および / または食欲抑制剤（例えば、 γ アゴニスト、甲状腺ホルモン様作用剤、食欲抑制剤、または NPY アンタゴニスト）、ならびに薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクル、もしくは希釈剤；

ならびに

c. 第 1 および第 2 の用量形態を含むための手段であって、ここで、第 1 の化合物および第 2 の化合物の量は、治療効果を生じる。

【0099】

50

上の組み合わせ法、組み合わせ組成物および組み合わせキットにおける、好ましい抗肥満剤および/または食欲抑制剤（単独でか、またはそれらの任意の組み合わせをとる）は、以下の通りである：フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、プソイドエフェドリン、フェンテルミン、コレシストキニン - A（本明細書中以下、CCK - Aといわれる）アゴニスト、モノアミン再取り込みインヒビター（例えば、シブトラミン）、交感神経様作用剤、セロトニン作動薬（例えば、デクスフェンフルラミンまたはフェンフルラミン）、ドーパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプテン）、メラニン細胞刺激ホルモンレセプターアゴニストまたは模倣物、メラニン細胞刺激ホルモンアナログ、カンナビノイドレセプターアンタゴニスト、メラニン濃縮ホルモンアンタゴニスト、OBタンパク質（本明細書中以下、「レプチン」といわれる）、レプチンアナログ、レプチンレセプターアゴニスト、ゲラニンアンタゴニストあるいはGIRPアーゼインヒビターまたは低減剤（例えば、オーリスタット）。他の食欲抑制剤としては、ボンベシニアゴニスト、デヒドロエピアンドロステロンまたはそのアナログ、グルココルチコイドレセプターアゴニストおよびアンタゴニスト、オレキシンレセプターアンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド - 1レセプターのアゴニスト（例えば、Exendin）および毛様体神経栄養因子（例えば、Axokine）が挙げられる。

10

【0100】

本発明の別の局面は、哺乳動物（例えば、女性または男性のヒト）に以下を投与する工程を包含する、肥満を処置する方法である：

- a. ある量の第1の化合物であって、この第1の化合物は、式Iの化合物であるか、あるいはこの化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒である、第1の化合物；および
- b. ある量の第2の化合物であって、この第2の化合物は、アルドースレダクターゼインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、ソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、プロテインチロシンホスファターゼ1Bインヒビター、ジペプチジルプロテアーゼインヒビター、インシュリン（経口的生体利用可能なインシュリン調製物を含む）、インシュリン模倣物、メトホルミン、アカルボース、PPAR - リガンド（例えば、トログリタゾン、ロサグリタゾン（rosaglitazone）、ピオグリタゾン（pioglitazone）またはGW - 1929）、スルホニル尿素、グリパジド、グリブリド、またはクロロプロパミドであり、ここで第1の化合物および第2の量の化合物は、治療効果を生じる。

20

30

【0101】

本発明はまた、以下を含む治療有効量の組成物を含有する薬学的な併用組成物に関する：

第1の化合物であって、この第1の化合物は、式Iの化合物であるか、あるいはこの化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒である、第1の化合物；

第2の化合物であって、この第2の化合物は、アルドースレダクターゼインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、ソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、プロテインチロシンホスファターゼ1Bインヒビター、ジペプチジルプロテアーゼインヒビター、インシュリン（経口的生体利用可能なインシュリン調製物を含む）、インシュリン模倣物、メトホルミン、アカルボース、PPAR - リガンド（例えば、トログリタゾン、ロサグリタゾン、ピオグリタゾンまたはGW - 1929）、スルホニル尿素、グリパジド、グリブリド、またはクロロプロパミド；および必要に応じて薬学的キャリア、ビヒクルまたは希釈剤である、第2の化合物。

40

【0102】

本発明の別の局面は、キットであり、このキットは、以下を含む：

- a. 第1の単回用量形態の、ある量の式Iの化合物、またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒、および薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルまたは希釈物；
- b. 第2の単回用量形態の、ある量のアルドースレダクターゼインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、ソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、プロテインチロシンホスファターゼ1Bインヒビター、ジペプチジルプロテアーゼインヒビター、

50

インシュリン（経口的生体利用可能なインシュリン調製物を含む）、インシュリン模倣物、メトホルミン、アカルボース、PPAR-リガンド（例えば、トログリタゾン、ロサグリタゾン、ピオグリタゾンまたはGW-1929）、スルホニルウレア、グリパジド、グリブライド、またはクロロプロパミド；および薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルまたは希釈剤；ならびに

c. この第1および第2の用量形態を含むための手段であって、ここで、第1および第2の化合物の量は、治療効果を生じる。

【0103】

本発明によって記載される化合物からの薬学的組成物を調製するための、不活性で薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のどちらかであり得る。固体形態の調製物としては、散剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。散剤および錠剤は、約5～約95%の式Iの化合物から構成され得る。適切な固体キャリア（例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖またはラクトース）は、当該分野で公知である。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適切な固体用量形態として使用され得る。薬学的に受容可能なキャリアの例および種々の組成物の製造方法は、A. Gennaro（編）、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版（1990）、Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvaniaに見い出され得る。

10

【0104】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液、およびエマルジョンが挙げられる。例として、非経口注射のための水または水-プロピレングリコール溶液、ならびに経口の溶液、懸濁液、およびエマルジョンのための甘味料および乳白剤の添加が示され得る。液体形態調製物はまた、鼻腔内投与のための溶液を含み得る。

20

【0105】

吸入に適したエアロゾル調製物としては、散剤形態の溶液および固体が挙げられ、これらは、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、不活性圧縮ガス（例えば窒素））と組み合わせられ得る。

【0106】

使用直前に経口投与または非経口投与のいずれかのための液体形態調製物に転換されることを意図される、固体形態調製物もまた含まれる。このような液体形態としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。

30

【0107】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。経皮的組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび/またはエマルジョンの形態を取り得、この目的のために当該分野で従来的な、マトリクス型またはレザバ型の経皮パッチに含まれ得る。

【0108】

本発明の化合物はまた、皮下的に送達され得る。

【0109】

好ましくは、化合物は、経口的に投与される。

【0110】

好ましくは、薬学的調製物は、単回用量形態である。このような形態において、調製物は、適切に量を決められた単回用量に細分され、この単回用量は、活性成分の適当量（例えば、所望の目的を達成するための有効量）を含む。

40

【0111】

単回用量の調製物中の活性化合物の量は、特定の適用に従って、約1mg～約1000mg、好ましくは約1mg～約50mg、より好ましくは約1mg～約25mgで変化し得るかまたは調節され得る。

【0112】

使用される実際の用量は、患者の要求および処置される状態の重篤度に依存して変更され得る。特定の状況に対する適切な用量レジメンの決定は、当該分野の範囲内である。便

50

宜上、総一日用量は、必要とされる日の間、部分に分割され、投与され得る。

【0113】

本発明の化合物および/またはその薬学的に受容可能な塩の投与量および投与頻度は、患者の年齢、状態および大きさならびに処置される症状の重篤度のような因子を考慮して、主治医の判断に従って、調節される。経口投与について、代表的に推奨される一日用量レジメンは、2～4の分割された用量で、約1mg/日～約300mg/日、好ましくは、1mg/日～50mg/日の範囲であり得る。

【0114】

本明細書中に開示される本発明は、以下の調製物および実施例によって例示され、これらは、本開示の範囲を限定するとみなされるべきではない。代替的な機構的経路および類似物質の構造は、当業者に明らかである。

10

【0115】

NMRデータが示された場合、 ^1H スペクトルは、Varian VXR-200 (200MHz, ^1H)、Varian Gemini-300 (300MHz) またはXL-400 (400MHz) のいずれかで得られ、プロトンの数、多重度、および括弧内にヘルツで示された結合定数を使用して Me_4Si から低磁場のppmとして報告される。LC/MSデータが示される場合、分析は、Applied Biosystems API-100質量分析計およびShimadzu SCL-10A LCカラム: Altach platinum C18, 3ミクロン, 33mm×7mm ID; 勾配流: 0分-10% CH_3CN , 5分-95% CH_3CN , 7分-95% CH_3CN , 7.5分-10% CH_3CN , 9分-停止を用いて実施される。保持時間および観察された親イオンは、所定のものである。

20

【0116】

以下の成分、溶媒、および試薬は、括弧の中のこれらの略語によっていわれ得る:

TLC (薄層クロマトグラフィー);

トリアセトキシボロヒドリドナトリウム ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$);

THF (テトラヒドロフラン);

DME (1, 2-ジメトキシエタン);

EtOAc (酢酸エチル);

Et_3N (トリエチルアミン);

30

MeOH (メタノール);

TEA (トリエチルアミン);

CH_3NH_2 (メチルアミン);

CH_3CN (アセトニトリル);

Na_2SO_4 (硫酸ナトリウム);

NaHCO_3 (炭酸水素ナトリウム);

CH_2Cl_2 (二塩化メチレン)、

およびBoc (tert-ブトキシカルボニル)。

【実施例】

【0117】

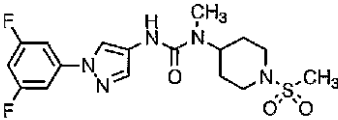
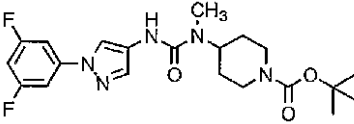
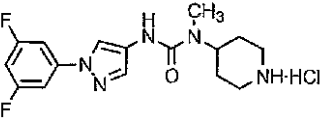
40

(実験の詳細)

本発明の化合物は、ヒト神経ペプチドYY5レセプターサブタイプ(hY5)における以下の結合親和性、NMRおよび質量スペクトルを有する:

【0118】

【化 9】

分子構造 レセプター結合活性	¹ H NMR	MS (M+H)
 <p>Y5 Ki = 2.4 nM</p>	<p>(CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.79 (m, 5H), 1.80 (m, 4H).</p>	414
 <p>Y5 Ki = 1.8 nM</p>	<p>(CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.25 (s, br, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).</p>	436
 <p>Y5 Ki = 276 nM</p>	<p>(CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.18-1.90 (m, 4H).</p>	336

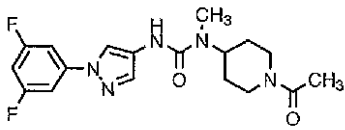
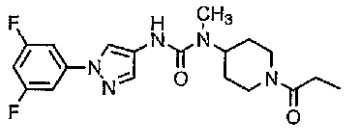
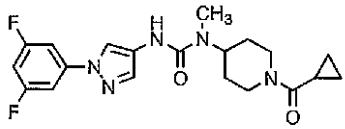
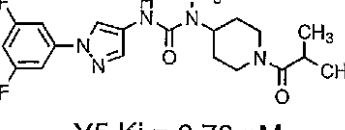
10

20

【 0 1 1 9 】

30

【化 1 0】

 <p>Y5 Ki = 1.6 nM</p>	<p>(CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.76 (d, br, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.90 (d, br, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.62 (t, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.50 (m, 4H).</p>	<p>378</p>
 <p>Y5 Ki = 0.96 nM</p>	<p>(CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.78 (s, br, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.95 (s, br, 1H), 3.15 (s, br, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (s, br, 1H), 2.37 (q, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.16 (t, 3H).</p>	<p>392</p>
 <p>Y5 Ki = 1.2 nM</p>	<p>(CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.78 (s, br, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.38 (s, br, 1H), 3.12 (s, br, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (s, br, 1H), 2.90-1.50 (m, 5H), 0.98 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).</p>	<p>404</p>
 <p>Y5 Ki = 0.70 nM</p>	<p>(CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.90 (d, br, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.05 (d, br, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.62 (t, 1H), 1.90-1.50 (m, 4H), 1.13 (m, 6H).</p>	<p>406</p>

10

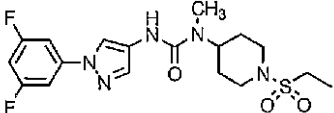
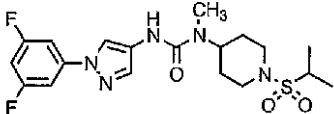
20

30

40

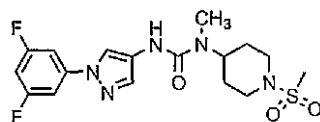
【 0 1 2 0】

【化 1 1】

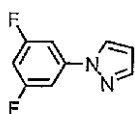
 <p>Y5 Ki = 0.89 nM</p>	$(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.95 (d, br, 2H), 3.02-2.85 (m, 7H), 1.77 (m, 4H), 1.36 (t, 3H).	428
 <p>Y5 Ki = 1.7 nM</p>	$(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.95 (d, br, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.33 (m, 6H).	442

10

実験 1. 以下の合成



工程 1. 1 の合成：



1

ピラゾール (5.00 g, 73.4 mmol)、3,5-ジフルオロフェニルボロン酸 (11.60 g, 73.4 mmol)、無水 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (13.33 g, 73.4 mmol)、無水ピリジン (12.0 ml, 146.8 mmol) および無水塩化メチレン (30 ml) を丸底フラスコに添加し、混合物を生成した。この混合物を室温で、2.5 日間攪拌し、その後冷水 (約 200 ml) を添加した。この混合物を塩化メチレン (3 × 200 ml) で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 100 : 0 6 : 1, v/v) によって分離し、1 (2.90 g, 22%) を黄色味がかかった固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.89 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.50 (m, 1H)。MS m/e 181 ($M+H$)⁺。

【0121】

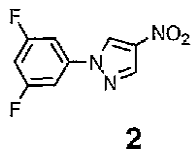
(工程 2. 2 の合成：)

【0122】

30

40

【化 1 2】



化合物 1 (2 . 9 0 g , 1 6 . 1 m m o l) および無水酢酸 (1 0 . 0 m l) を丸底フラスコに添加し、混合物を生成した。この混合物を 0 °C まで冷却した。次に、無水酢酸 (5 . 0 m l) 中の発煙硝酸 (1 . 2 m l) をゆっくりと添加した。この反応混合物を室温まで加温し、5 時間攪拌し、さらに無水酢酸 (5 . 0 m l) 中の発煙硝酸 (1 . 2 m l) を添加した。この混合物をさらに 1 7 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (約 5 0 m l) に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。その後、有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、2 (3 . 1 0 g , 8 6 %) を得、それをさらに精製せずに、使用した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8 . 6 2 (s , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (m , 2 H) , 6 . 8 9 (m , 1 H) 。

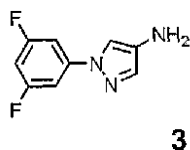
10

【 0 1 2 3】

(工程 3 . 3 の合成 :)

【 0 1 2 4】

【化 1 3】



20

化合物 2 (3 . 1 0 g , 1 3 . 8 m m o l) 、 1 0 % Pd/C (0 . 6 g) およびメタノール (1 0 0 m l) を丸底フラスコに添加し、混合物を生成した。この混合物を、室温で、水素バルーン下で攪拌した。次いで、この混合物をセライトを通してろ過し、濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン 3 % 、 EtOAc / ヘキサン、 v/v) によって分離し、3 (2 . 1 0 g , 7 8 %) を淡褐色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7 . 4 4 (s , 1 H) , 7 . 3 9 (s , 1 H) , 7 . 1 6 (m , 2 H) , 6 . 6 5 (m , 1 H) 。 $\text{MS } m/e$ 1 9 6 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

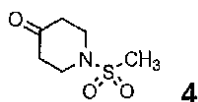
30

【 0 1 2 5】

(工程 4 . 4 の合成)

【 0 1 2 6】

【化 1 4】



4 - ピペリドン水和物塩酸塩 (4 0 . 0 0 g , 0 . 2 6 0 m o l) および THF (3 2 0 m l) を丸底フラスコに添加し、溶液を生成した。この溶液を室温で攪拌し、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (3 1 . 0 m l , 0 . 4 0 2 m o l) に添加し、1 5 % NaOH 水溶液 (1 5 6 m l) を非常にゆっくりと添加し、温度を 2 6 ~ 3 2 °C に維持した。この添加後、この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、分離漏斗に移入した。有機層を回収し、水層を THF (2 × 2 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。ろ過後、濃縮した残渣をヘキサンで洗浄し、4 (4 6 . 0 0 g , 9 9 . 7 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3 . 5 9 (t , $J = 6 . 0 0 \text{ Hz}$, 4 H) , 2 . 8 9 (s , 3 H) , 2 . 5 9 (t , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$, 4 H) 。

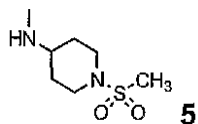
40

【 0 1 2 7】

(工程 5 . 5 の合成)

【 0 1 2 8】

【化 15】



化合物 4 (40.00 g , 0.226 mol)、 CH_3CN (240 ml)、40% CH_3NH_2 (20.4 ml、0.263 mol) を丸底フラスコに添加した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。別の丸底フラスコに、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (60.00 g、0.283 mol) および 120 ml の CH_3CN を添加した。この溶液を -10

で攪拌し、そこに上記溶液を、別の漏斗により非常にゆっくりと添加した。添加後、こ

の反応物を室温まで加温し、終夜攪拌した。この反応混合物を小体積まで濃縮し、そこに 1 N NaOH 水溶液 (282 ml) を添加した。この生じた溶液を CH_2Cl_2 (3 × 500 ml) で抽出し、その後、抽出溶液中に生成物が残存しなくなるまでトルエンで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。ろ過後、この溶液を減圧下で濃縮し、5 (29.00 g、62.9%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3.66 (m , 2 H) , 2.84 (m , 2 H) , 2.76 (s , 3 H) , 2.52 (m , 1 H) , 2.42 (s , 3 H) , 1.96 (m , 2 H) , 1.45 (m , 2 H) 。 MS m/e 193 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

10

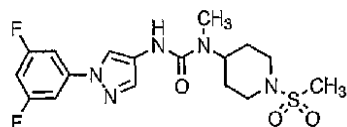
【0129】

(工程 6 . 合成)

20

【0130】

【化 16】



化合物 3 (100 mg , 0.513 mmol) および無水ピリジン (2 ml) を丸底フラスコに添加し、混合物を生成した。この混合物を、室温でアルゴン下で攪拌した。フェニルクロロホルメート (96 mg , 0.615 mmol) をこの混合物にゆっくりと添加した。その後、この混合物を室温で終夜攪拌し、エバポレートさせた。生じた残渣をさら

なる精製をせずに、次の工程に直接使用した。

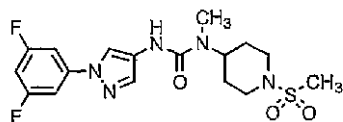
30

【0131】

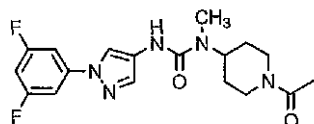
上記工程に由来する残渣をクロロホルム (4 ml) に溶解させた。その後、化合物 5 (118 mg , 0.614 mmol) および Et_3N (156 mg , 1.54 mmol) を添加した、この反応混合物を終夜還流し、室温まで冷却させ、水に注いだ。次いで、この溶液を塩化メチレン (3 × 20 ml) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濃縮した残渣を、分取用 TLC ($\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 20$, v/v) により分離し、生成物 (150 mg、71%) を青白い固体として得た。

【0132】

【化 17】

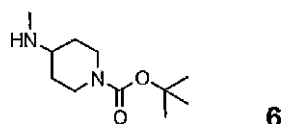


実験 2. 以下の合成



10

工程 1. 6の合成:



6

20

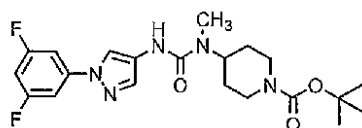
実験 1、工程 5 と同一の手順を使用して、tert - ブチル 4 - オキシ - 1 - ピペリジンカルボキシレートおよびメチルアミンから化合物 6 を合成した。

【 0 1 3 3 】

(工程 2 . 以下の合成)

【 0 1 3 4 】

【化 18】



30

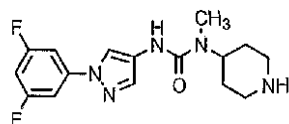
実験 1、工程 6 と同一の手順を使用して、3 および 6 から上記化合物を合成した。

【 0 1 3 5 】

(工程 3 . 以下の合成)

【 0 1 3 6 】

【化 19】



上記化合物 (1 . 8 5 g , 4 . 2 5 m m o l) および 4 M H C l / 1 , 4 - ジオキサソ (3 0 m l) を、丸底フラスコに添加し、混合物を生成した。この混合物を室温で 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、生成物を定量的な収率で、塩酸塩として得た。

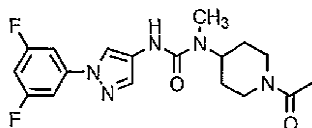
40

【 0 1 3 7 】

(工程 4 . 以下の合成)

【 0 1 3 8 】

【化 20】

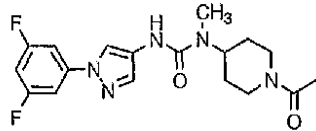


50

上記化合物 (5 0 . 0 m g , 0 . 1 3 4 m m o l) 、 トリエチルアミン (4 5 . 3 m g , 0 . 4 4 8 m m o l) および無水塩化メチレン (2 m l) を、丸底フラスコに添加し、混合物を生成した。この混合物を室温で攪拌した。無水酢酸 (1 5 . 0 m g , 0 . 1 4 6 m m o l) を添加した。その後、この混合物を室温で終夜攪拌し、分取用 T L C (M e O H : C H ₂ C l ₂ = 1 : 2 0 , v / v) により分離し、直接以下の化合物 (4 8 . 4 m g , 9 6 % 収率) を白色固体として得た。

【 0 1 3 9 】

【 化 2 1 】

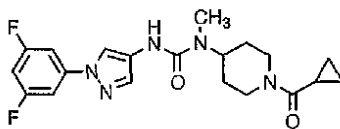
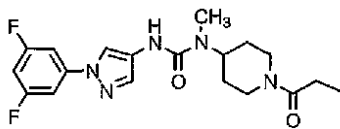


10

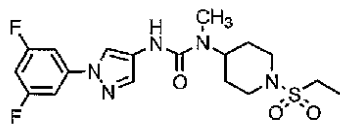
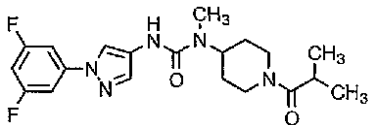
下の化合物を上記と同一の手段を使用して合成した。

【 0 1 4 0 】

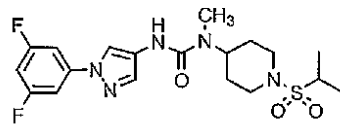
【 化 2 2 】



20



30



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 3/10 (2006.01) A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/12 (2006.01) A 6 1 P 9/12

(72)発明者 スタムフォード, アンドリュー ダブリュ.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07928, チャッサム タウンシップ, オーバールッ
 ク ロード 27

(72)発明者 ウ, ユシェン
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10016, ニューヨーク, イースト 40ティーエイチ
 ストリート 235, アpartment ナンバー20シー

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第02/049648(WO, A1)
 米国特許第06329395(US, B1)
 米国特許第06326375(US, B1)
 特開2002-030086(JP, A)
 国際公開第00/069849(WO, A1)
 国際公開第98/025908(WO, A1)
 国際公開第98/024768(WO, A1)
 国際公開第03/037274(WO, A1)
 国際公開第02/057233(WO, A1)
 VOVK, M.V. et al, 4-Functionally substituted 3-hetarylpyrazoles: VI. 1,3-Diaryl-4-isocy
 anatopyrazoles, Russian Journal of Organic Chemistry(Translation of Zhurnal Organiches
 koi Khimii), 2001年, Vol.37, No.12, p.1747-1752

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
 C07D 401/12
 A61K 31/454
 CA/REGISTRY(STN)