

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-524411
(P2014-524411A)

(43) 公表日 平成26年9月22日(2014.9.22)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 213/40 (2006.01)	C07D 213/40	4C055
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10	4C086
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 3/04	
A61K 31/4409 (2006.01)	A61K 31/4409	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁)

(21) 出願番号	特願2014-523151 (P2014-523151)
(86) (22) 出願日	平成24年7月31日 (2012.7.31)
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月13日 (2014.3.13)
(86) 國際出願番号	PCT/CA2012/000721
(87) 國際公開番号	W02013/016807
(87) 國際公開日	平成25年2月7日 (2013.2.7)
(31) 優先権主張番号	61/514,563
(32) 優先日	平成23年8月3日 (2011.8.3)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(71) 出願人	514026716 サントル オスピタリエ ドゥ リュニヴ エルシテ ドゥ モントリオール CENTRE HOSPITALIER DE L' UNIVERSITE DE MONTREAL カナダ国 エイチ2ダブリュー 1ティー 8 ケベック, モントリオール, ロー ^{カル} 7-014, パヴィヨン ジャン ヌーマンス, ホテル ディウ, サント ル ドゥ ルシェルシュ シー・エイチ・ ユー・エム (74) 代理人
	100102668 弁理士 佐伯 憲生

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】インスリン分泌促進剤

(57) 【要約】

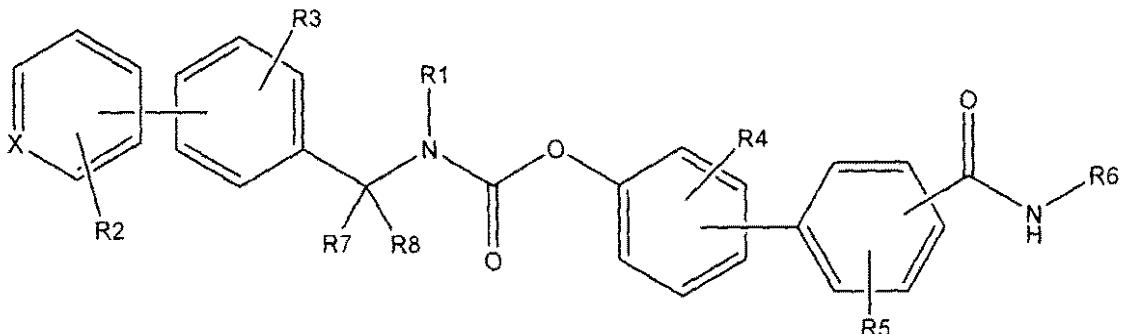
本開示は、新規な化合物、それを含有している組成物及びそれを必要としている対象における糖尿病及びメタボリックシンドロームのようなインスリン分泌低下に関連している疾患を治療又は予防する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 2 9】



10

|

(式中の、XはN又はC Hであり；

R1は、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、シクロアルキル、低級直鎖若しくは分岐鎖アルケニル、シクロアルケニル又はアリールであり；

それぞれのR2、R3、R4及びR5は、H又は1つ若しくはそれ以上の独立して選ばれる置換基であり；

R6は、H、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルであり；

それぞれのR7及びR8は、独立して、H、低級アルキル又はフッ化物から選ばれるが、当該化合物は化合物i)、ii)、iii)及びiv)以外である)：の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

R1が、C1～6直鎖若しくはC3～6分岐鎖アルキル、C3～6シクロアルキル、又は置換されていてもよいフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R6が、H、C1～6直鎖アルキル、C3～6分岐鎖アルキル、又はC3～6シクロアルキルである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項 4】

R2、R3、R4及びR5が、H又は1つの独立して選ばれる置換基である、請求項1、2又は3に記載の化合物。

【請求項 5】

それぞれのR7及びR8が、H又はC1～3アルキルから独立して選ばれる、請求項1～4の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R2、R3、R4、R5、R7及びR8が、それぞれHである、請求項1～5の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

クレーム1～6の何れか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び許容される賦形剤を含有してなる、医薬組成物。

【請求項 8】

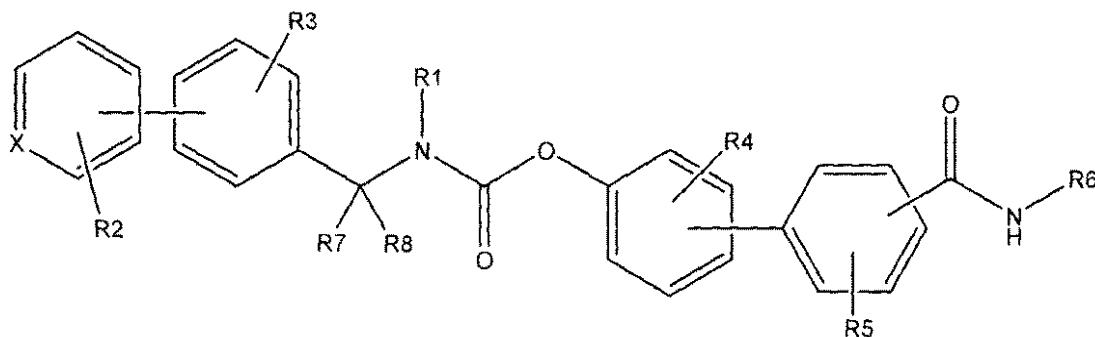
式 I :

20

30

40

【化 3 0】



10

(式中の、XはN又はC Hであり；

R 1は、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、シクロアルキル、低級直鎖若しくは分岐鎖アルケニル、シクロアルケニル又はアリールであり；

それぞれのR 2、R 3、R 4及びR 5は、H又は1つ若しくはそれ以上の独立して選ばれる置換基であり；

R 6は、H、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルであり；

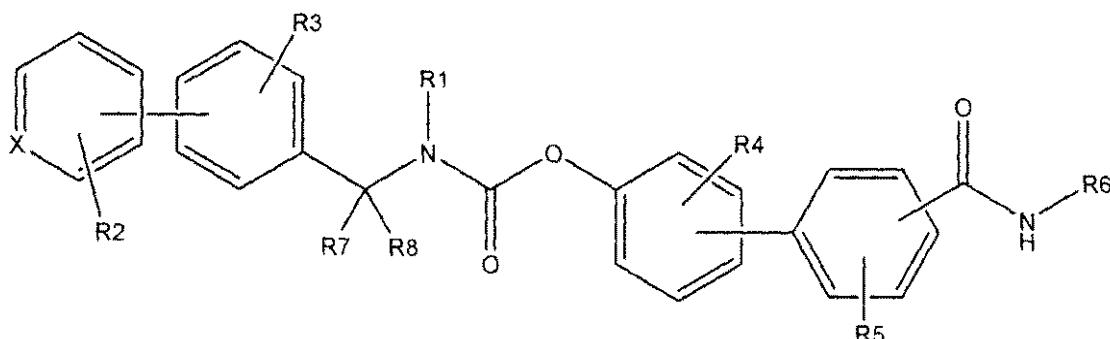
それぞれのR 7及びR 8は、独立して、H、低級アルキル又はフッ素から選ばれる)：の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象の糖尿病を予防又は治療する方法。

20

【請求項 9】

式 I：

【化 3 1】



30

(式中の、XはN又はC Hであり；

R 1は、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、シクロアルキル、低級直鎖若しくは分岐鎖アルケニル、シクロアルケニル又はアリールであり；

それぞれのR 2、R 3、R 4及びR 5は、H又は1つ若しくはそれ以上の独立して選ばれる置換基であり；

R 6は、H、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルであり；

それぞれのR 7及びR 8は、独立して、H、低級アルキル又はフッ素から選ばれる)：の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することの治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象のメタボリックシンドロームを予防又は治療する方法。

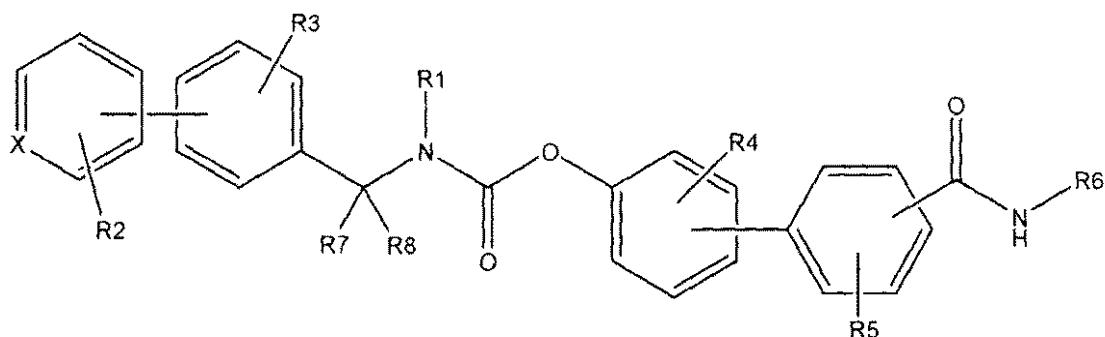
40

【請求項 10】

式 I：

50

【化32】



10

(式中の、XはN又はC Hであり；

R1は、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、シクロアルキル、低級直鎖若しくは分岐鎖アルケニル、シクロアルケニル又はアリールであり；

それぞれのR2、R3、R4及びR5は、H又は1つ若しくはそれ以上の独立して選ばれる置換基であり；

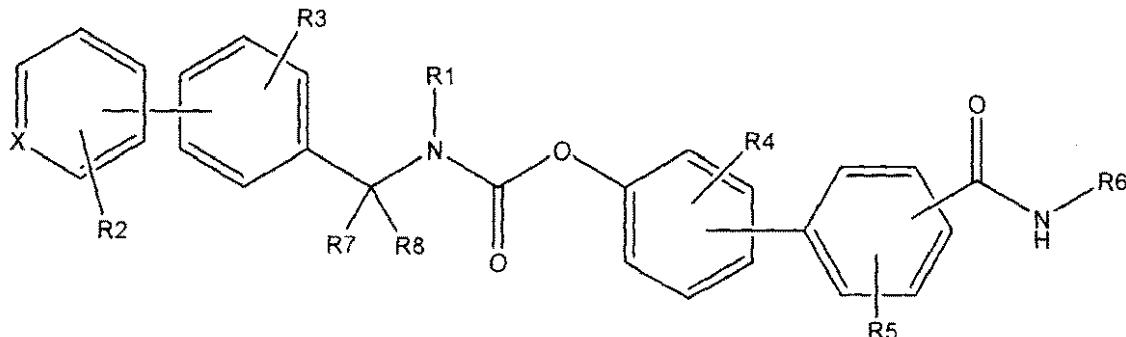
R6は、H、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルであり；

それぞれのR7及びR8は、独立して、H、低級アルキル又はフッ素から選ばれる)：の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象のインスリン分泌低下に関連している疾患を治療又は予防する方法。

【請求項11】

式I：

【化33】



30

(式中の、XはN又はC Hであり；

R1は、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、シクロアルキル、低級直鎖若しくは分岐鎖アルケニル、シクロアルケニル又はアリールであり；

それぞれのR2、R3、R4及びR5は、H又は1つ若しくはそれ以上の独立して選ばれる置換基であり；

R6は、H、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルであり；

それぞれのR7及びR8は、独立して、H、低級アルキル又はフッ素から選ばれる)：の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象においてABHD6を阻害する方法。

【請求項12】

40

当該化合物が、化合物 i)、 i i)、 i i i) 及び i v) 以外である、請求項 8 ~ 11 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 13】

当該化合物が、X が C H であり、R 1 が C 1 ~ 3 直鎖アルキル、C 3 分岐鎖アルキル又は置換されていてもよいフェニルであり、そして R 6 が H、C 1 ~ 3 直鎖アルキル、C 3 分岐鎖アルキル又は C 3 シクロアルキルである化合物である、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の化合物、請求項 7 に記載の組成物又は請求項 8 ~ 12 の何れか一項に記載の方法。

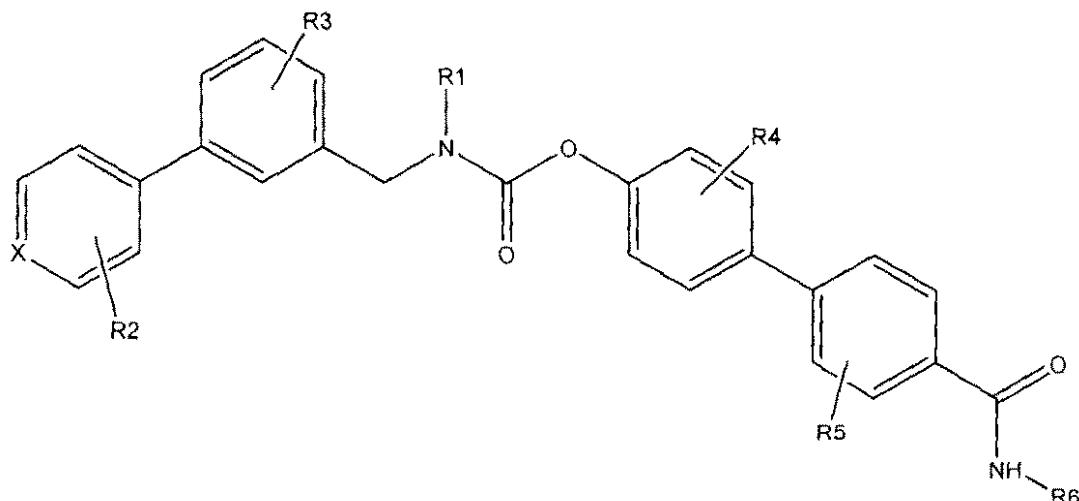
【請求項 14】

当該化合物が、X が N であり、R 1 が C 1 ~ 3 直鎖アルキル、C 3 分岐鎖アルキル又は置換されていてもよいフェニルであり、そして R 6 が H、C 1 ~ 3 直鎖アルキル、C 3 分岐鎖アルキル、又は C 3 シクロアルキルである化合物である、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の化合物、請求項 7 に記載の組成物又は請求項 8 ~ 12 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 15】

当該化合物が、式 II :

【化 34】



10

20

30

40

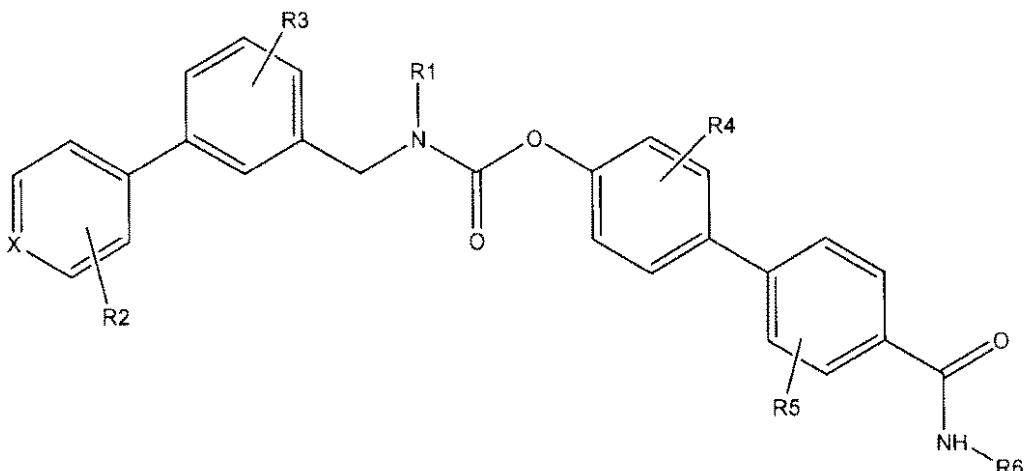
(式中の、X は N であり、R 1 は C 1 ~ 3 直鎖アルキル、C 3 分岐鎖アルキル又は置換されていてもよいフェニルであり、そして R 6 は H、C 1 ~ 3 直鎖アルキル、C 3 分岐鎖アルキル又は C 3 シクロアルキルである) :

の化合物である、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の化合物、請求項 7 に記載の組成物又は請求項 8 ~ 12 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 16】

当該化合物が、式 II :

【化 3 4】



10

20

30

40

50

(式中の、XはC₆Hであり、R₁はC₁～3直鎖アルキル、C₃分岐鎖アルキル又は置換されていてもよいフェニルであり、そしてR₆はH、C₁～3直鎖アルキル、C₃分岐鎖アルキル又はC₃シクロアルキルである)：

の化合物である、請求項1～6の何れか一項に記載の化合物、請求項7に記載の組成物又は請求項8～12の何れか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は新規な化合物、それを含有している組成物、及びそれを必要としている対象において糖尿病及びメタボリックシンドロームのようなインスリン分泌低下に関連している疾患を治療又は予防する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

インスリン分泌低下に関連している疾患の治療管理は全世界的に難題であると見なされている。例えば、2型糖尿病(T2D)の管理は最近、血糖値を調整するために、インスリン耐性を減少するか、肝臓グルコース新生を減少するか、或いは細胞によってインスリン分泌を上昇する薬剤によって達成されている。臍臓細胞における燃料刺激インスリン分泌(INS)のメカニズムを推測することは過去10年において著しく進歩し、そしてグルコース刺激インスリン分泌(GSIS)のK_{ATP}依存経路の誘発における増強されたCa²⁺出現の役割は確立したが、K_{ATP}依存経路(複数も含む)の増強に関与するシグナル伝達分子は未だ解明していない。細胞においてグルコース反応性である、脂質メディエータ及びグリセロ脂質/遊離脂肪酸(GL/FFA)回路はGSISにおいて重要な役割を果たすという概念に対して多くの支持がもたらされている。GL/FFA回路は、GLを合成するためのグリセロールによるFFAのエステル化、それに続く再エステル化できるFFAを放出するGLの加水分解という循環過程を示す。

【0003】

GL/FFA回路は中性(モノ-、ジ-、及びトリ-アシルグリセロール(MAG、DAG、TAG))及び複合脂質並びにリン脂質(PL)の連続産生を可能にする多くの細胞において活性である。FFA、脂肪酸アシル-CoA(FACoA)、DAG等を含むGL/FFA回路の中間体はGSISを制御すると思われるが、それらがこの工程に影響するメカニズムは未だ不明確である。インスリン分泌に対するGL/FFA回路の重要性は、臍リパーゼ阻害剤、3,5-ジメチルピラゾール及びオルリスト(orlist

a t) によって、またホルモン感受性リバーゼ (H S L) 及び脂肪細胞トリグリセリドリバーゼ (A T G L) の削除によって脂肪分解を阻害するとラット臍島において削減した G S I S を示すという研究から明らかになった。正常血糖のインスリン抵抗性 Z u c k e r 肥満ラットにおいて、増強されたグルコース応答性の G L / F F A 回路が、この動物の持続的な 細胞の補償に関連して高インスリン血症に寄与することが提案されている。上昇したグルコース濃度における不完全な臍島 G L / F F A 回路が、2型糖尿病の多くの齧歯動物モデルで観察されている。G L / F F A 回路の中間体である、D A G は、小囊プライミングタンパク質である M u n c - 1 3 - 1 を、そして 細胞におけるインスリン顆粒のエクソサイトシスに重要な役割を果たす、C - キナーゼ酵素を活性化すると考えられている。G L / F F A 回路及びリポリシス由来モノアシルグリセロール (M A G) はインスリン分泌の調節因子の機能を果たす。

10

【 0 0 0 4 】

Madiraju, M. et. al が P C T / C A 2 0 1 1 / 0 5 0 2 9 5 で述べているように、細胞の細胞質膜、又はこれに限定されないが、ミトコンドリア、核、小胞体等を包含するものに由来する細胞膜の内面においてモノアシルグリセライド (M A G) レベルを増大でき、そして / 又は M A G を加水分解する / - ヒドロダーゼドメイン 6 (A B H D 6) の活性を阻害できる薬剤はインスリン分泌を増大するために、そして、糖尿病のような、インスリン分泌低下に関連する疾患を治療又は予防するためにも有用であろう。

20

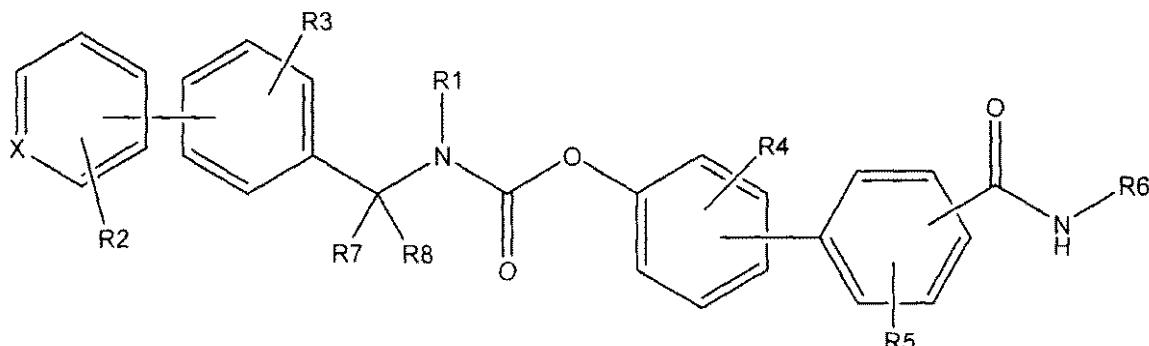
【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

本開示の一態様では、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



30

I

【 0 0 0 7 】

式中の、X は N 又は C H であり；

R 1 は低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、シクロアルキル、低級直鎖若しくは分岐鎖アルケニル、シクロアルケニル、又はアリールであり；

それぞれの R 2 、 R 3 、 R 4 及び R 5 は、H 又は 1 つ又はそれ以上の独立して選ばれる置換基であり；

R 6 は、H、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルであり；

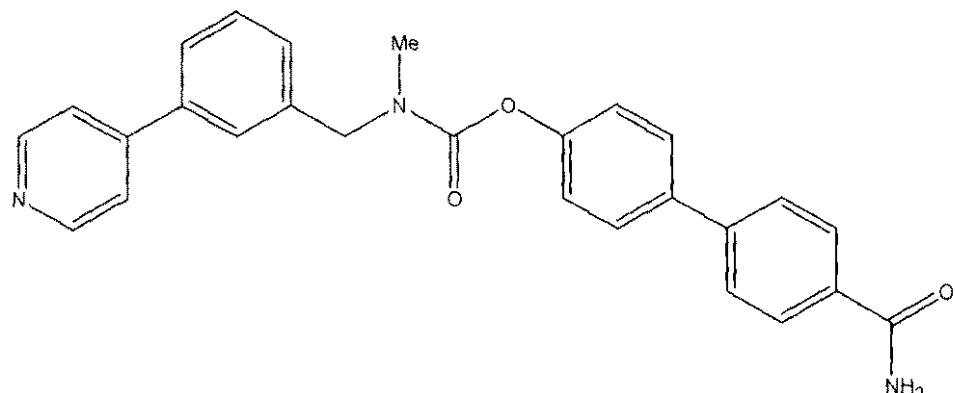
それぞれの R 7 及び R 8 は、H、低級アルキル、又はフッ化物から独立して選ばれる。

但し、当該化合物は化合物 i) 、 i i) 、 i i i) 及び i v) 以外である。

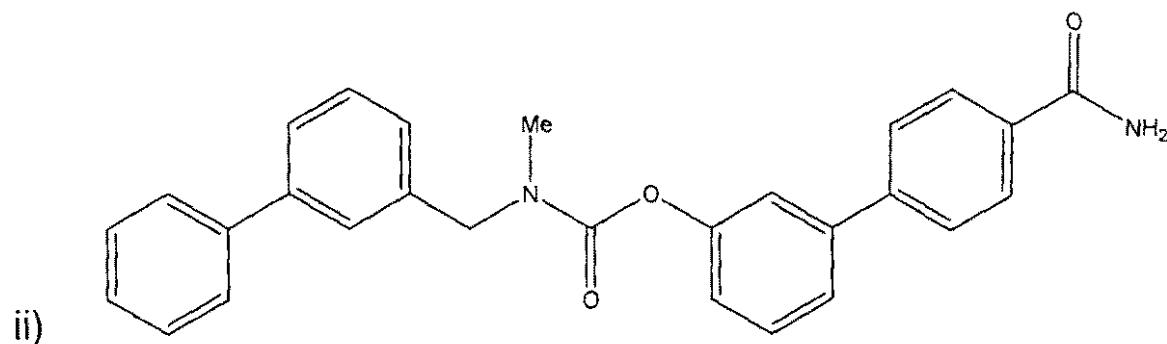
40

【 0 0 0 8 】

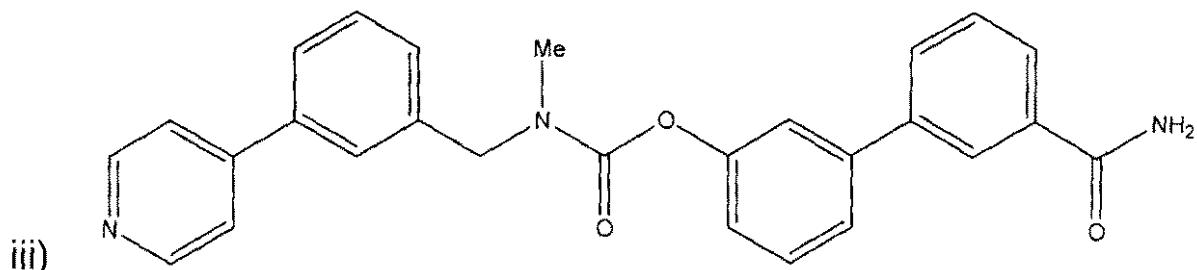
【化2】



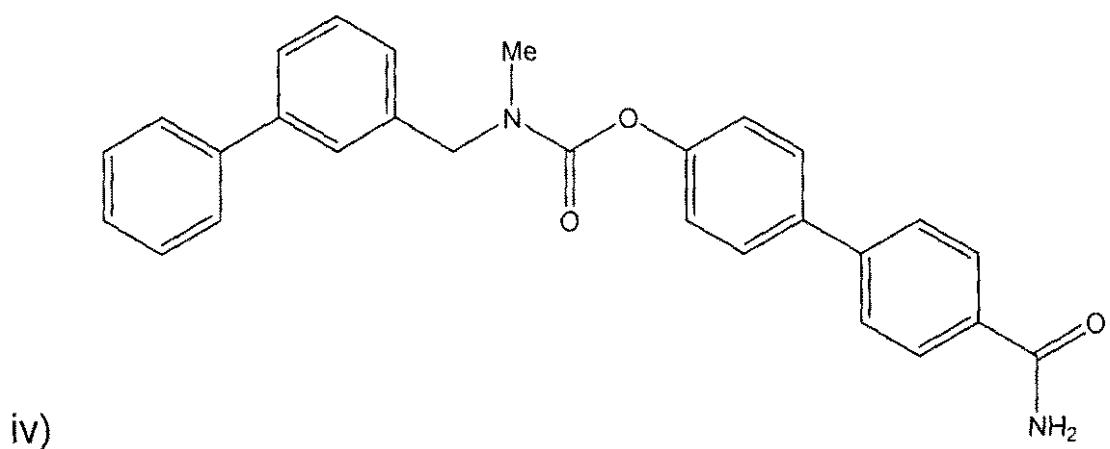
i)



ii)



iii)



iv)

【0009】

本開示の別の態様では、ここで定義されたような化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び許容される賦形剤を含有している医薬組成物が提供される。

【0010】

本開示の別の態様では、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている

対象において A B D H 6 を阻害する方法が提供される。

【 0 0 1 1 】

本開示の更に別の態様では、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象におけるインスリン分泌低下に関連している疾患を治療又は予防する方法が提供される。

【 0 0 1 2 】

本開示の別の態様では、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象においてインスリン分泌を増大する方法が提供される。

10

【 0 0 1 3 】

本開示の別の態様は、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象における糖尿病を治療又は予防する方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

本開示の別の態様では、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象において糖尿病に関連している疾患を治療又は予防する方法が提供される。

20

【 0 0 1 5 】

本開示の別の態様は、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象におけるメタボリックシンドロームを予防又は治療する方法を提供する。

【 0 0 1 6 】

本開示の別の態様では、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、対象の細胞内、好ましくは臍臓 細胞内のモノアシルグリセライド (M A G) の濃度を増大する方法が提供される。

【 0 0 1 7 】

本開示の別の態様では、上記又は本明細書に記載されている病気又は疾患の治療又は予防のための、又は A B H D 6 を阻害するための、又はインスリン分泌を増大するための、又は患者の細胞内、好ましくは臍臓 細胞内のモノアシルグリセライド (M A G) の濃度を増大するための医薬の製造における、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用が提供される。

30

【 0 0 1 8 】

本開示の別の態様では、上記又は本明細書に記載されている病気又は疾患の治療又は予防するために、又は A B H D 6 を阻害するために、又はインスリン分泌を増大するために、又は患者の細胞内、好ましくは臍臓 細胞内のモノアシルグリセライド (M A G) の濃度を増大するために用いる、本明細書で定義された化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用が提供される。

40

【 0 0 1 9 】

本開示の別の態様では、本明細書で定義された、又は上記又は本明細書に記載されている病気又は疾患の治療又は予防のために、又は A B H D 6 を阻害するために、又はインスリン分泌を増大するために、又は患者の細胞内、好ましくは臍臓 細胞内のモノアシルグリセライド (M A G) の濃度を増大するために用いられる医薬組成物が提供される。

【 0 0 2 0 】

一態様では、上で定義された式 I の化合物を製造する方法が提供される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 1 】

【 図 1 】 図 1 は、マウスに対するグルコース耐性試験を示す。

【 図 2 】 図 2 は、マウスに対するグルコース耐性試験を示す。

50

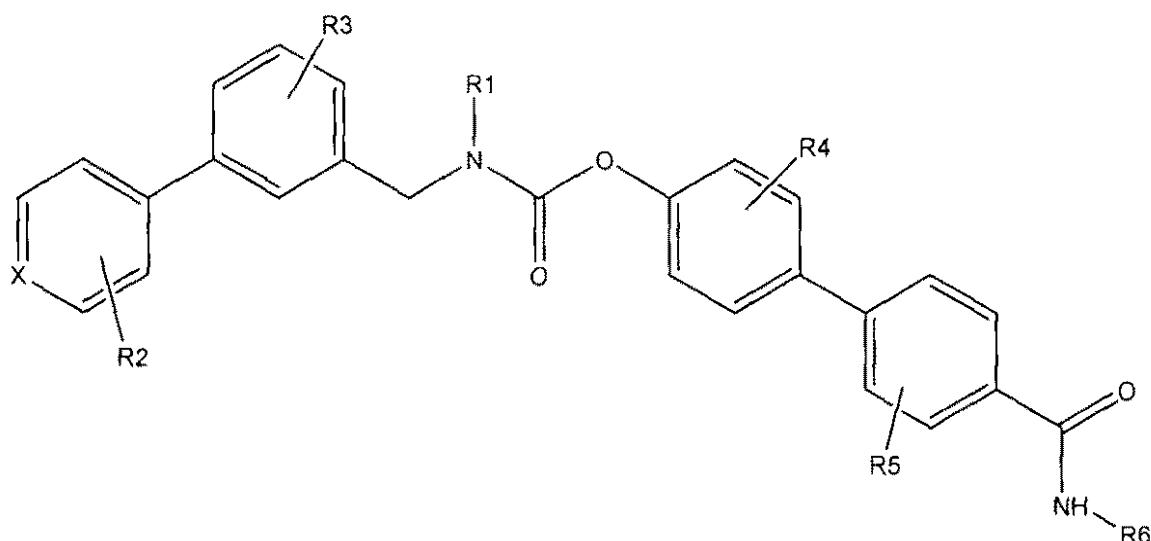
【発明を実施するための形態】

【0022】

一実施態様によると、式IIを有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である、本明細書に記載された化合物が提供される。

【0023】

【化3】



10

20

II

【0024】

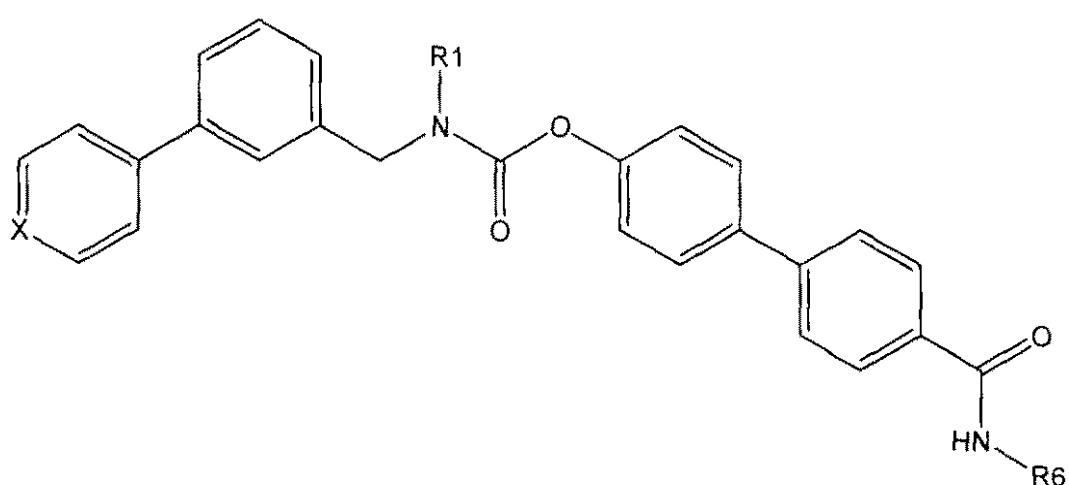
式中の、X、R1、R2、R3、R4、R5及びR6は本明細書で定義された通りであるが、当該化合物は化合物i)及びiv)以外である。

【0025】

一実施態様によると、本開示は式IIIの化合物を提供する。

【0026】

【化4】



30

40

III

【0027】

50

式中の X、R 1 及び R 6 は本明細書で定義された通りであるが、当該化合物は化合物 i) 及び i v) 以外である。

【0028】

—実施態様では、式 I 及び II の化合物において、R 2、R 3、R 4 及び R 5 は H である。

【0029】

—実施態様では、式 I 及び II の化合物において、R 2、R 3、R 4 及び R 5 は H 又は本明細書で定義されたような独立して選ばれた置換基である。

【0030】

—実施態様では、式 I の化合物において、それぞれの R 7 及び R 8 は、H、C 1 - 3 アルキル又はフッ化物から独立して選ばれる。

【0031】

—実施態様では、式 I の化合物において、それぞれの R 7 及び R 8 は、H 又は C 1 - 3 アルキルから独立して選ばれる。

【0032】

—実施態様では、式 I の化合物において、それぞれの R 7 及び R 8 は、H、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル又はシクロプロピルから独立して選ばれる。

【0033】

—実施態様では、式 I の化合物において、それぞれの R 7 及び R 8 は H である。

【0034】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、X は CH である。

【0035】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、X は N である。

【0036】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R 1 は C 1 ~ 6 直鎖或いは C 3 ~ 6 分岐鎖アルキル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 2 ~ 6 直鎖或いは分岐鎖アルケニル、又はアリールである。

【0037】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R 1 は C 1 ~ 6 直鎖若しくは C 3 ~ 6 分岐鎖アルキル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、又は置換されていてもよいフェニルである。

【0038】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R 1 は C 1 ~ 3 直鎖アルキル、C 3 分岐鎖アルキル、C 3 シクロアルキル、又は置換されていてもよいフェニルである。

【0039】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物或いはそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R 1 は C 1 ~ 3 直鎖アルキル、C 3 分岐鎖アルキル、又は置換されていてもよいフェニルである。

【0040】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R 1 は C 1 ~ 6 直鎖又は C 3 ~ 6 分岐鎖アルキルである。

【0041】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R 1 は C 1 ~ 3 直鎖又は C 3 分岐鎖アルキルである。

【0042】

—実施態様では、式 I、II、又は III の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R 1 は置換されていてもよいフェニルである。

10

20

30

40

50

【0043】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R1はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル又は置換されていてもよいフェニルである。

【0044】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R1はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル又はシクロプロピルである。

【0045】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R6はH、C1～6直鎖アルキル、C3～6分岐鎖アルキル又はC3～6シクロアルキルである。

10

【0046】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R6はH、C1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル又はC3シクロアルキルである。

【0047】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R6はHである。

【0048】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R6はC1～3直鎖アルキルである。

20

【0049】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R6はC3分岐鎖アルキルである。

【0050】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R6はC3シクロアルキルである。

30

【0051】

一実施態様では、式I、II、又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物において、R6はH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル又はシクロプロピルである。

【0052】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはCHであり、R1はC1～6直鎖若しくはC3～6分岐鎖アルキル、C3～6シクロアルキル、又は置換されていてもよいフェニルであり、そしてR6はH、C1～6直鎖アルキル、C3～6分岐鎖アルキル又はC3～6シクロルキルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

40

【0053】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはCHであり、R1はC1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル、又は置換されていてもよいフェニルであり、そしてR6はH、C1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル、又はC3シクロルキルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

【0054】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩

50

若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはCHであり、R1はC1～3直鎖若しくはC3分岐鎖アルキルであり、そしてR6はH、C1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル、又はC3シクロルキルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

【0055】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはCHであり、R1はフェニルであり、そしてR6はH、C1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル、又はC3シクロルキルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

10

【0056】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはCHであり、R1はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、又は置換されていてもよいフェニルであり、そしてR6はH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、又はシクロプロピルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

20

【0057】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはNであり、R1はC1～6直鎖若しくはC3～6分岐鎖アルキル、C3～6シクロアルキル、又は置換されていてもよいフェニルであり、そしてR6はH、C1～6直鎖アルキル、C3～6分岐鎖アルキル、又はC3～6シクロアルキルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

20

【0058】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはNであり、R1はC1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル、又は置換されていてもよいフェニルであり、そしてR6はH、C1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル、又はC3シクロアルキルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

30

【0059】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはNであり、R1はC1～3直鎖若しくはC3分岐鎖アルキルであり、そしてR6はH、C1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル、又はC3シクロアルキルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

40

【0060】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはNであり、R1はフェニルであり、そしてR6はH、C1～3直鎖アルキル、C3分岐鎖アルキル、又はC3シクロアルキルである。化合物（例えば、式I又はIIの化合物など）がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

50

【0061】

一実施態様では、式I、II又はIIIの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。ここで、XはNであり、R1はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、又は置換されていてもよいフェニルであり、そしてR6はH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、又はシクロプロピルである。化合物(例えば、式I又はIIの化合物など)がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、前述の実施態様の第一下位選択は、これらのそれぞれの可変基がHであることである。

【0062】

一実施態様では、式I及びIIの化合物において、R2、R3、R4及びR5は、H又は独立して選ばれた本明細書で定義されたような置換基である。

【0063】

上記実施態様の何れか1つにおいて、化合物(例えば、式I又はIIの化合物など)がR2、R3、R4、R5、R7及びR8を含んでいる場合に、これらのそれぞれの可変基はHであってよい。

【0064】

用語「アルキル」は、1~10個の炭素原子を有している置換されていてもよい直鎖又は分岐鎖の炭化水素部分を示す。「アルキル」基の例は、これに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル又はネオヘキシルを包含する。低級アルキルは、1~6個、好ましくは1~3個の炭素原子を有している直鎖又は分岐鎖部分を示す。

【0065】

用語「シクロアルキル」は、3~10個の炭素原子を有している置換されていてもよい環状炭化水素部分を示す。「シクロアルキル」基の例は、これに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを包含する。低級シクロアルキルは3~6個、好ましくは3個の炭素原子を含んでいる。

【0066】

用語「アルケニル」及び「アルキニル」は、鎖中に1つ又はそれ以上の二重結合又は三重結合を有している置換されていてもよい直鎖又は分岐鎖の炭化水素部分を示す。炭素原子の数は、アルキルと同一であってよいが、少なくとも2個の炭素原子がある。アルケニル、及びアルキニル基の例は、これに限定されないが、アリル、ビニル、アセチレン、エチレン、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘキサトリエニル、ヘブテニル、ヘブタジエニル、ヘブタトリエニル、オクテニル、オクタジエニル、オクタトリエニル、オクタテトラエニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルを包含する。

【0067】

用語「アルコキシ」、「アルケニルオキシ」、及び「アルキニルオキシ」は、酸素原子を介して隣接原子と共有結合している、アルキル、アルケニル又はアルキニル部分をそれぞれ示す。例は、これに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、トリフルオロメトキシ、及びネオヘキシルオキシを包含する。

【0068】

本明細書で用いられる、アミノは、-NH₂のような非置換であるか、又は-NH(C_{1~6}アルキル)、-N(C_{1~6}アルキル)₂、-N(C_{1~6}アルキル)(アリール)及び-N(アリール)₂のように1つ又は2つのC_{1~6}アルキル又はアリールで置換されたアミノを包含する。

10

20

30

40

50

【0069】

用語「アリール」は、少なくとも1つのベンゼノイド型の環を含んでいる（すなわち、単環式でも多環式でもよい）置換されていてもよい炭素環部分を示す。例は、これに限定されないが、フェニル、トリル、ジメチルフェニル、アミノフェニル、アニリニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又はピフェニルを包含する。好ましくは、アリールは6～10個の、より好ましくは6個の炭素原子を含んでいる。

【0070】

用語「アリールオキシ」は、酸素原子を介して隣接する原子と共有結合している、アリール部分を示す。例は、これに限定されないが、フェノキシ、ジメチルフェノキシ、アミノフェノキシ、アニリンオキシ、ナフトキシ、アントロキシ、フェナנסロキシ、又はピフェノキシを包含する。

10

【0071】

用語「アリールアルキル」は、アルキル、アルケニル又はアルキニルよって隣接する原子と結合しているアリール基を示す。例は、これに限定されないが、ベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フェネチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチル及びナフチルメチルを包含する。

【0072】

用語「アリールアルキルオキシ」は、酸素原子を介して隣接する原子と共有結合している、アリールアルキル部分を示す。例は、これに限定されないが、ベンジルオキシ、ベンズヒドロキシ、トリチルオキシ、フェネチルオキシ、3-フェニルプロポキシ、2-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ及びナフチルメトキシを包含する。

20

【0073】

用語「複素環」は、その環部分が、酸素(O)、硫黄(S)又は窒素(N)から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子で中断されている、3～11員の、置換されていてもよい、飽和、不飽和、部分飽和又は芳香族の環部分を示す。複素環は単環式であっても多環式であってもよい。

【0074】

複素環は3～6員の単環式又は5～6員の単環式であってよい。複素環は7～12員の二環式又は9～10員の二環式であってよい。複素環の例は、これに限定されないが、アゼビニル、アジリジニル、アゼチル、アゼチジニル、ジアゼビニル、ジチアジアジニル、ジオキサゼビニル、ジオキソラニル、ジチアゾリル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、モルホリニル、モルホリノ、オキセタニル、オキサジアゾリル、オキシラニル、オキサジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピリジル、ピラニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、チアトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラジニル、チアジアジニル、トリアジニル、チアジニル及びチオピラニル、フロイソキサゾリル、イミダゾチアゾリル、チエノイソチアゾリル、チエノチアゾリル、イミダゾピラゾリル、シクロペンタピラゾリル、ピロロピロリル、チエノチエニル、チアジアゾロピリミジニル、チアゾロチアジニル、チアゾロピミジニル、チアゾリピリジニル、オキサゾロピミジニル、オキサゾロピリジル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピラジニル、ブリニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾキサチオリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジチオリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、フロピリミジニル、フロピリジル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チエノピリミジニル、チエノピリジル、ベンゾチエニル、シクロペンタオキサジニル、シクロペンタフラニル、ベンゾキサジニル、ベンゾチアジニル、キナゾリニル、ナフチルピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、ピロドピリダジニル及びピリドピリミジニルを包含する。

30

【0075】

複素環が多環式の場合は、環はヘテロ原子を含んでいる少なくとも1つの環及びシクロ

40

50

アルキル、アリール又は複素環であってよいその他の環を含み、そして結合点は利用できる何れの原子であってもよい。

【0076】

「ハロゲン原子」は、具体的にフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、ハロゲン原子はフッ素であることが好ましい。

【0077】

(上記R2、R3、R4及びR5の定義に関するような)用語「置換されていてよい」、「任意に置換された」又は「置換基」は、その度に独立して、1つ又はそれ以上のハロゲン、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニジノ、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、尿素、OS(O)₂Rm(ここで、RmはC1～6アルキル、C6～10アリール又は3～10員の複素環から選ばれる)、OS(O)₂ORn(ここで、RnはH、C1～6アルキル、C6～10アリール又は3～10員の複素環から選ばれる)、S(O)₂ORp(ここでRpはH、C1～6アルキル、C6～10アリール又は3～10員の複素環から選ばれる)、S(O)_{0～2}ORq(ここでRqはH、C1～6アルキル、C6～10アリール又は3～10員の複素環から選ばれる)、OP(O)ORsOrt、P(O)ORsOrt(ここで、Rs及びRtはそれぞれ独立して、H又はC1～6アルキルから選ばれる)、C1～6アルキル、C6～10アリール-C1～6アルキル、C6～10アリール、C1～6アルコキシ、C6～10アリール-C1～6アルコキシ、C6～10アリールオキシ、3～10員の複素環、C(O)Ru(ここで、RuはH、C1～6アルキル、C6～10アリール、C6～10アリール-C1～6アルキル又は3～10員の複素環から選ばれる)、C(O)ORv(ここで、RvはH、C1～6アルキル、C6～10アリール、C6～10アリール-C1～6アルキル又は3～10員の複素環から選ばれる)、NRxC(O)Rw(ここでRxはH又はC1～6アルキルであり、そしてRwはH、C1～6アルキル、C6～10アリール、C6～10アリール-C1～6アルキル又は3～10員の複素環から選ばれるか、又はRxとRwはそれらが結合している原子と共に3～10員の複素環を形成する)又はSO₂NRyRz(ここでRy及びRzはそれぞれ独立して、H、C1～6アルキル、C6～10アリール、C3～10員の複素環又はC6～10アリール-C1～6アルキルから選ばれる)を示す。

【0078】

別の実施態様では、用語「置換されていてよい」、「任意に置換された」又は「置換基」は、ハロゲン、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシ、C2～6アルケニルオキシ、C2～6アルキニルオキシ、-NR40R41、-C(O)NR40NR41、-NR40COR41、カルボキシ、アジド、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、-OR40、-SR40、-S(O)_{0～2}R40、-C(O)R40、-C(O)OR40及び-SO₂NR40R41を示すことが好ましく；ここで、R40及びR41は、それぞれ独立して、H、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、又はC2～6アルキニルである。

【0079】

更に別の実施態様では、用語「置換されていてよい」、「任意に置換された」又は「置換基」は、ハロゲン、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C1～6アルコキシ、-NR40R41、-C(O)NR40NR41、-NR40COR41、カルボキシ、ヒドロキシル、ニトロ、-SR40、-S(O)_{0～2}R40、-C(O)R40、-C(O)OR40及び-SO₂NR40R41を示すことが好ましく、ここで、R40及びR41は、それぞれ独立して、H、又はC1～6アルキルである。

【0080】

用語「独立して」は、置換基がそれぞれの項目について同一又は異なっていてよいことを意味する。

【0081】

本明細書で定義される「対象」はヒト及び非ヒト対象を示す。対象はヒトであることが好ましい。

10

20

30

40

50

【0082】

本明細書で定義した化合物は、光学異性体を生じる不斉中心を包含していてもよい。従って、化合物は2つの異なった光学異性体の形態、すなわち、(+)又は(-)エナンチオマーで存在していてもよい。ラセミ体又は個々のエナンチオマーの別の比率の混合物を包含する、これらの光学異性体及びそれらの混合物の全ては本発明の範囲内である。単一の光学異性体は、例えば、キラルHPLC、酵素的分割及びキラル保護誘導体化などの当業者に公知の方法によって得ることができる。

【0083】

これも当然のことながら、本開示に従う化合物は2つ以上の不斉中心を含むことができる。従って、本発明の化合物は異なったジアステレオマーの形態で存在しうる。このようなジアステレオマー及びその混合物の全ては本発明の範囲内に含まれる。単一のステレオマーは、HPLC、結晶化及びクロマトグラフィーのような、当該技術分野で周知の方法によって得ることができる。

10

【0084】

本開示の化合物の薬学的に許容される塩も提供される。用語、化合物の薬学的に許容される塩が示す意味は、これらが薬学的に許容される無機及び有機の酸及び塩基に由来しているということである。

【0085】

例えば、通常の非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸、過塩素酸などの無機酸に由来するものを、更には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチエン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から製造される塩も包含する。

20

【0086】

その他の酸は、それ自体は薬学的に許容されないが、本開示の化合物及びそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得るときの中間体として役立つ。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属又はアンモニウム塩を包含する。その服用者に対して有害ではないという意味で、塩は「許容」されなければならない。

30

【0087】

本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、塩基性又は酸性部位を含んでいる本開示の化合物から従来の化学方法によって合成することができる。一般に、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによるか、或いは遊離塩基を適切な塩形成無機又は有機酸の化学量論量又は過剰量と適切な溶媒又は溶媒の幾つかの組み合わせ中で反応させることによって製造する。同様に、酸性化合物の塩は適切な無機又は有機塩基と反応させて形成する。

【0088】

用語「溶媒和物」は、本明細書で定義された化合物が1つ又はそれ以上の水を含む薬学的に許容される溶媒を取り込んで水和物を生じることを意味する。溶媒和物は、化合物の1分子当り溶媒の1又はそれ以上の分子を含有でき、或いは溶媒の1分子当り化合物の1又はそれ以上の分子を含むことができる。水和物の限定されない説明的な例は、1水和物、2水和物、3水和物及び4水和物又は半水和物を包含する。一実施態様では、溶媒は様々な方法で結晶内に保持されるので、溶媒分子が結晶の格子点位置を占めるか、或いはこれらは本明細書で開示した化合物の塩と結合を形成する。溶媒和物はその服用者に対して有害ではないという意味で「許容」されなければならない。溶媒和物は、乾燥減量技術(Loss on Drying technique: LOD)のような当該技術分野で公知の方法で評価できる。

40

【0089】

50

当業者には当然のことながら、本開示による化合物は結晶格子における分子の異なった配列に起因して様々な異なった結晶形で存在できる。これは溶媒和物又は水和物（疑似多形としても知られている）及び非晶質を包含できる。このような結晶形及び多形の全ては本発明の範囲内に含まれる。多形は当該技術分野で周知の方法で特性化できる。多形性が生じているか否かを確認するために用いられる分析方法の例は、融点（高温顕微鏡観察を含む）、赤外線（溶液中ではない）、粉末X線回析、熱分析方法（例えば、示差走査熱量測定（DSC）、示差熱分析（DTA）、熱重量分析（TGA））、ラマン分光法、比較内因性溶解速度、走査電子顕微鏡（SEM）を包含する。

【0090】

硫黄原子が存在している場合は、硫黄原子は異なった酸化レベル、すなわち、S、SO、又はSO₂であってよい。このような酸化レベルの全ては本開示の範囲内である。 10

【0091】

窒素原子が存在している場合は、窒素原子は異なった酸化レベル、すなわち、N又はNOであってよい。このような酸化レベルの全ては本開示の範囲内である。

【0092】

一実施態様によると、化合物が式I、II及びIIIによって定義される何れかの化合物を包含している本明細書で定義された何れかの化合物である、本明細書に記載された使用、方法及び組成物が提供される。

【0093】

本明細書で提供される化合物は、インスリン分泌の低下したレベルに関連している疾患の治療に有用である。本明細書で用いられる、これらの疾患は通常、罹患した対象が高血糖になるように、罹患した対象が健常な対象（例えば、正常血糖者）より低いインスリンの血漿レベルを生成するという事実と繋がっている。これらの疾患では、罹患した対象の臍臓細胞が健常な対象の臍臓細胞より少ないインスリンを分泌する。 20

【0094】

インスリン耐性は体細胞がインスリンのグルコース低下効果に対して感受性が低くなる状態である。筋肉及び脂肪細胞のインスリン耐性はグルコースの取り込みを（そして、それぞれ、グリコーゲンとトリグリセリドとしてグルコースの局部貯蔵）を減少するのに対して、肝臓細胞のインスリン耐性は減少したグリコーゲンの合成及び貯蔵、並びにグルコース産生及び血中への放出の抑制不全をもたらす。インスリン耐性は通常、インスリンの減少したグルコース低下効果を示す。しかしながら、インスリンの別の機能も影響を受ける。例えば、脂肪細胞におけるインスリン耐性はインスリンの脂質に対する正常な効果を減少して、循環している脂質の取り込みの減少及び貯蔵したトリグリセリドの加水分解の増大をもたらす。これらの細胞における貯蔵脂質の増大した動員は血漿中の遊離脂肪酸を高める。上昇した血中脂肪酸濃度、減少した筋グルコースの取り込み、及び増大した肝グルコースの産生は全て、血中グルコースレベルの上昇に影響を与えている。インスリン耐性が存在する場合は、インスリンを臍臓によって分泌する必要がある。この補完増大が起こらない場合は、血中グルコース濃度が増大して2型糖尿病が発症する。このように、本明細書で定義された化合物はインスリン耐性の症状の治療及び予防に有用であろう。 30

【0095】

低下したインスリンレベルに関連している疾患の1つは糖尿病である。糖尿病は大きく疾患の2つの型：1型及び2型糖尿病に分けられる。 40

【0096】

低下したインスリンレベルに関連している別の疾患はメタボリックシンドロームである。メタボリックシンドロームは一般に、2型糖尿病及びアテローム性血管疾患の発生に対する増大した危険性に関連している一連の異常を定義するために用いられている。関連している疾患及び症状は、これに限定されないが、空腹時高血糖（2型糖尿病、空腹時血糖異常、インスリン耐性異常、又はインスリン抵抗性）、高血圧、中心性肥満（内臓、男性型、又はリンゴ型肥満としても知られている）、主にウェスト周りの脂肪沈着を伴う過体重、増大したHDLコレステロール、上昇したトリグリセリドを包含する。関連疾患は、 50

高尿酸血症、非アルコール性脂肪肝疾患が進行している脂肪肝（特に、肥満を伴う）、多囊胞性卵巣症候群（女性における）、及び黒色表皮症を包含する。

【0097】

一実施態様では、「インスリン分泌低下」は、不十分なインスリン分泌を意味する。

【0098】

一実施態様では、不十分なインスリン分泌に関連している疾患は、少なくとも1つの以下の疾患である：糖尿病（例えば、1型及び2型糖尿病など）及びメタボリックシンドローム。

【0099】

一実施態様では、本明細書に記載されたある特定の使用に適している化合物は、モノアシルグリセライド（MAG）レベルの上方調節、又は対照の値に対してMAG値の上昇、そして/又はそれを必要としている対象の臍臍細胞におけるABHD6ポリペプチドの活性若しくは発現の阻害の何れかができるものと見なされるだろう。一実施態様では、MAGは、2-モノアシルグリセロールである。一実施態様では、MAGは、1-モノアシルグリセロールである。「アシル」部分は具体的に限定されず、直鎖又は分岐鎖で、飽和又は、適用される場合はE又はZ立体異性の何れかの1つ又はそれ以上の二重結合を有する不飽和である、2~26炭素の炭化水素鎖である。一実施態様では、化合物は少なくとも1つの有効濃度においてジアシルグリセロールリバーゼよりABHD6を選択的に阻害する。好ましくは、化合物の活性及び/又は選択性は対象においてインスリン分泌の増大をもたらす。

10

20

【0100】

一実施態様では、本明細書に記載された方法又は使用において、化合物は本明細書に提供されている化合物i)~iv)の何れかの可能性を除いて、本明細書で定義された何れの化合物であってよい。但し書きはi)~iv)又はその当該化合物の組み合わせの何れかであってよい。例えば、それを必要としている対象におけるABHD6を阻害するための本明細書で定義された方法及び化合物の使用は、化合物I、II又はIII、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物（但し、これは化合物i)及びiv)以外である）の治療有効量を含んでいる。

30

【0101】

本開示による医薬組成物で用いる賦形剤（複数も含む）は、製剤の他の成分と適合性があつてその服用者に有害ではないという意味で「薬学的に許容され」なければならない。

【0102】

別の実施態様では、本開示は、本明細書で定義した化合物の治療有効量、及び本開示の方法で有用である少なくとも1つ又はそれ以上の治療薬の治療有効量を含んでいる併用を提供する。

【0103】

更なる追加の治療薬が必要であるか或いは望ましい場合に、比率は容易に加減できるということは当業者には明確であろう。本明細書に記載された併用の範囲には特に限定がないが、原則として、本明細書に記載された病気及び疾患、例えば、糖尿病及びメタボリックシンドロームなどの予防及び治療に有用な治療薬を包含するということは理解できるだろう。追加の治療薬として、インスリン分泌を増大又は刺激する、本開示のもの以外の、インスリン又はインスリン複合体、誘導体若しくは薬剤も包含する。

40

【0104】

当然のことながら、治療で使用するのに必要な本明細書の化合物の量は、選ばれた特定の化合物によるばかりではなく、投与経路、治療を必要としている疾患の特質及び患者の年齢並びに症状によつても変わり、そして最終的には担当医の自由裁量によるだろう。

【0105】

望ましい用量は便宜上、単回投与で、又は適切な間隔で、例えば、1日当たり2回、3回、4回又はそれ以上投与する分割投与として示される。

【0106】

50

化合物は、例えば、経口で、粘膜に（舌下、頬側、経鼻又は腔内投与を含む）、非経口で（皮下注射、ボーラス注射、動脈内、静脈内、筋肉内、胸骨下注射又は注入投与技術を含む）、吸入スプレーで、経皮的に（例えば、受動的又はイオントホレティック送達など）又は局所投与で、有効量の化合物及び通常の非毒性で薬学的に許容される担体を含有している医薬組成物の単回投与形態で投与できる。

【0107】

製剤は、必要に応じて、個々の用量単位で都合良く提供されて、医薬の技術分野で周知の方法の何れかによって製造できる。医薬組成物を製造する方法は、本明細書で定義された化合物と薬学的に許容される担体を会合させる工程及び次いで、所望により、必要ならコーティングを施すことを含む、産生物を所望の製剤に形成する工程を含むことができる。

10

【0108】

経口投与に適している医薬組成物は、それぞれが粉末又は顆粒として、溶液、懸濁液又は乳剤として、活性成分の所定量を含有しているカプセル、カシェー又は錠剤のような個々の単位として、都合良く存在できる。経口投与用の錠剤及びカプセルは結合剤、增量剤、滑沢剤、崩壊剤又は湿潤剤のような通常の賦形剤を含むことができる。錠剤は当該技術分野で周知の方法によってコーティングしてもよい。経口液体製剤は、例えば、水性又は油性懸濁液、溶液、乳剤、シロップ又はエリキシルの形態にあってよく、或いは使用前に水又はその他の適切な溶媒を用いて構成するための乾燥製剤として存在できる。このような液体製剤は、懸濁化剤、乳化剤、非水性溶媒（食用油を含んでよい）、又は保存料のような通常の添加剤を含んでもよい。

20

【0109】

化合物は非経口投与（例えば、注射、例えばボーラス注射又は連続注入による）のためにも製剤化できて、アンプル、予め充填してある注射器、小容量の輸液内の単回用量形態で、或いは追加の保存料を有する多回用量容器内で存在できる。組成物は、油性又は水性溶媒中の懸濁液、溶液又は乳剤のような形態をとることができて、懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散剤のような調合剤を含んでもよい。また、活性成分を、滅菌した固体を無菌単離によって、又は溶液から凍結乾燥によって得られる、使用前に適切な溶媒、例えば、滅菌水又は食塩水を用いて構成するための、粉末の形態にできる。

30

【0110】

口内への局所投与に適している組成物は、通常は蔗糖及びアラビアゴム、若しくはトランカントであるフレーバー基剤中に活性成分を含有しているロゼンジ、ゼラチン及びグリセリン、若しくは蔗糖及びアラビアゴムのような不活性基剤中に活性成分を含有しているトローチ剤、又は適切な液体担体中に活性成分を含有している洗口剤を包含する。

【0111】

吸入によって投与するために、本明細書で定義された組成物及び併用剤は、乾燥粉末組成物、例えば、化合物と、乳糖又は澱粉のような適切な粉末基剤との混合粉末の形態をとることができる。粉末組成物は、例えば、カプセル又はカートリッジ、或いは、例えば、そこから粉末が吸入具又は吸入器を用いて投与できる、ゼラチン又はブリストーパック内の単回用量形態で存在できる。

40

【0112】

本開示で用いるための医薬組成物を製造する際に使用するのに適している方法及び当該組成物で用いるのに適している成分の更なる記載は、A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., によって 1990 年に編集された Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版に提供されている。

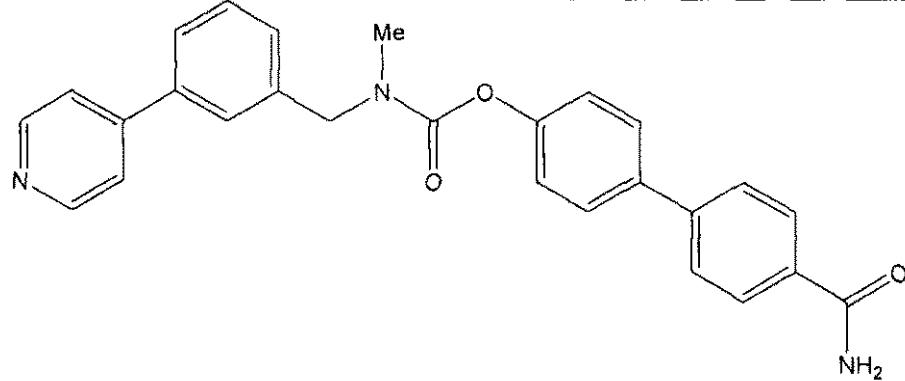
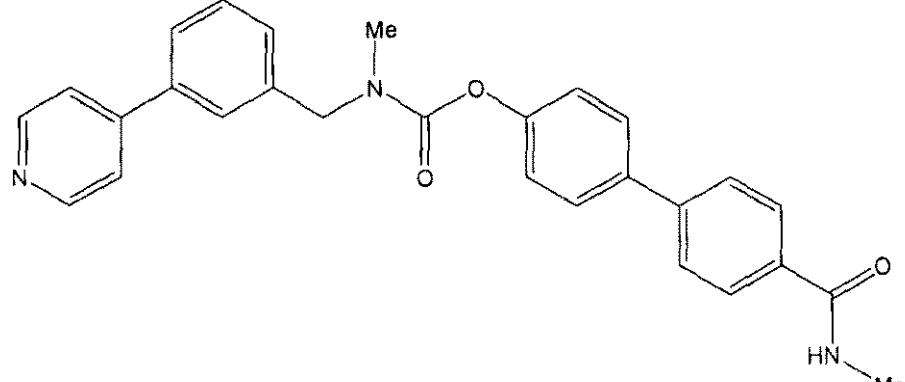
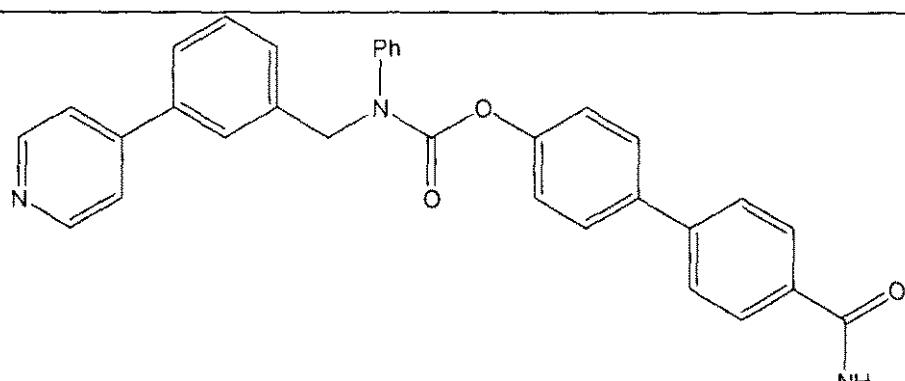
【0113】

本開示による使用に適している化合物の例を表 1 に提供する。

【0114】

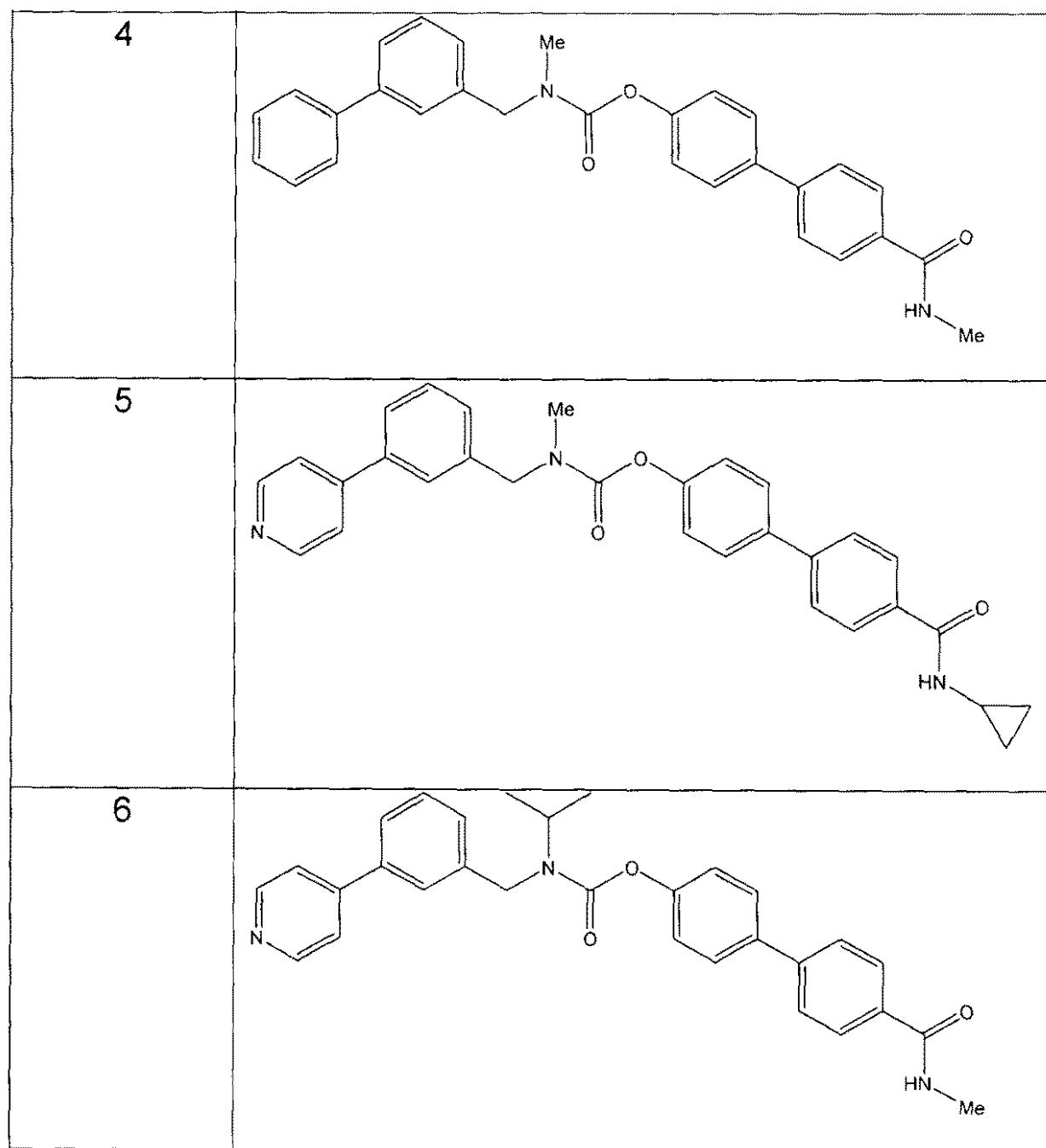
【表 1 - 1】

表 1

化合物番号	構造	
1		10
2		20
3		30

【0 1 1 5】

【表 1 - 2】



【 0 1 1 6 】

(本開示化合物の製造)

本開示の化合物は以下の反応スキームに示された方法に従って製造できる。実施例、又は容易に入手できる出発物質、試薬、従来の方法又はその変形を用いるその改変は合成有機化学の技術分野の当業者に周知である。スキーム中の可変基の具体的な定義は例示のみを目的としていて記載した方法に限定するように意図されていない。

【 0 1 1 7 】

これらの化合物の製造に用いられる出発物質及び試薬は一般に、商業的供給源から入手できるか、或いは、例えば、R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd edition Wiley- VCH, New York 1999; 及び *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40 に記載されている方法に従う有機合成によって製造され

る。

【0118】

化合物及び中間体は必要により、蒸留、結晶化及びクロマトグラフィーのような公知の方法を用いて単離及び精製することができる。

【0119】

下のスキーム1に示されている式(1)及び(2)の化合物は商業的供給源から得るか、又は公知の合成化学方法に従って製造することができる。スキーム1で示したように、式(1)の化合物は適切な「活性化」試薬と反応して式(1-1)の化合物を形成できる(ここで、Lは、ハロゲン(例えば、塩素)又はヒドロキシスクシンイミドのような、以下の工程に適している脱離基である)。R10は-(CO)NHR6'又はこれらの前駆体であり、ここでR6'はH、保護基又は本明細書で定義されているR6であり、そしてR4及びR5は本明細書で定義された通りである。単離及び精製の事前工程を行なうか或いは行なわずに、化合物(1-1)を式(2)の化合物と反応させると式(3)の化合物が得られる。式(2)の化合物において、X、R2、R3、R7及びR8は本明細書で定義された通りであり、R1'はH、保護基又は本明細書で定義された通りのR1である。式(3)の化合物は、置換基R1'及びR10の必要に応じて脱保護及び/又は修飾すると式(I)の化合物が得られるが、式(3)の化合物が、R1'がR1でR10が-C(O)NHR6である化合物を示す場合は、化合物(I)の塩を任意に製造することを除けば、更なる化学修飾は必要ない。化合物(1)と(2-1)の使用によっても同様な工程を用いることができる。

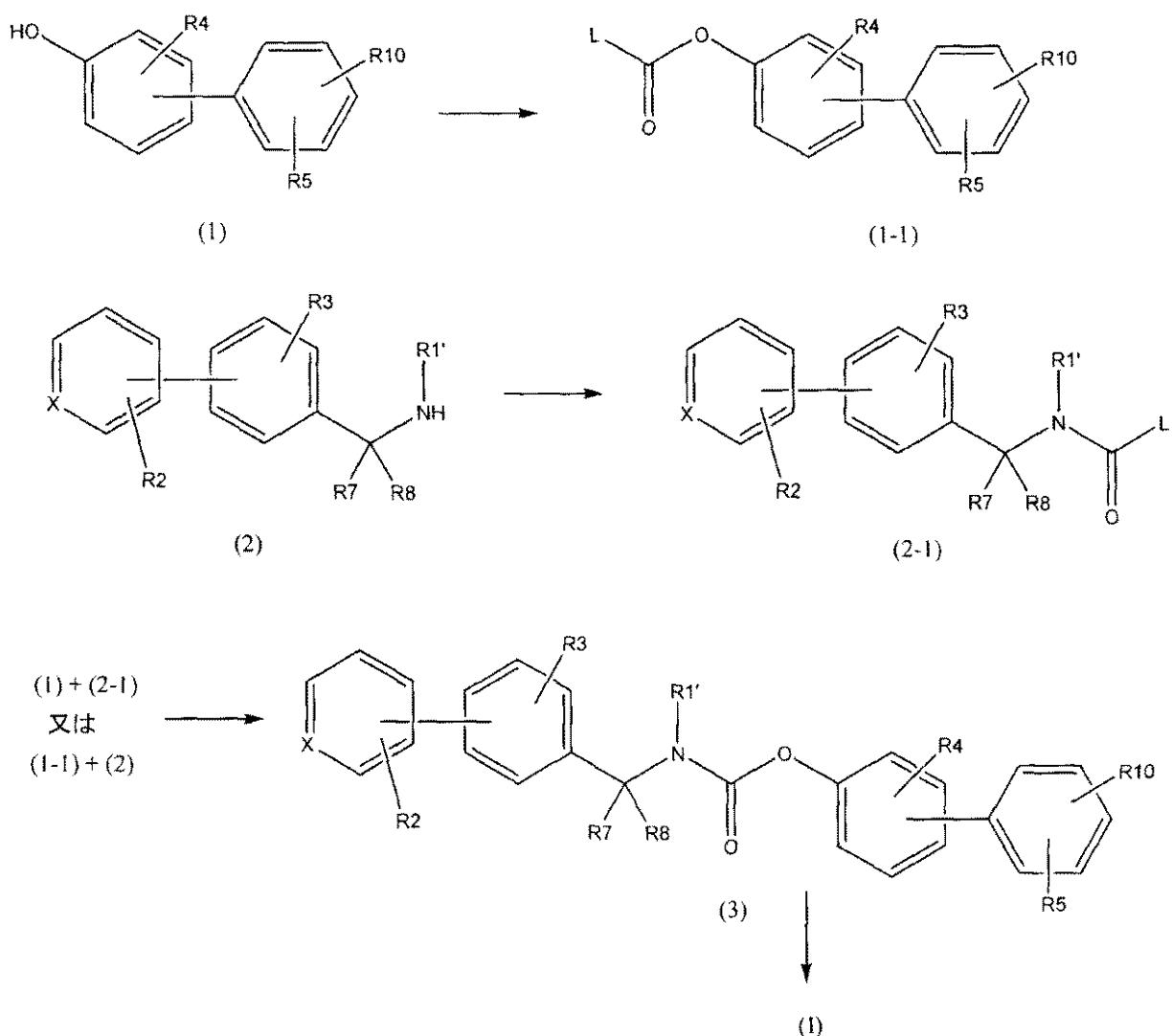
【0120】

10

20

【化5】

スキーム1 一般的な合成



【0121】

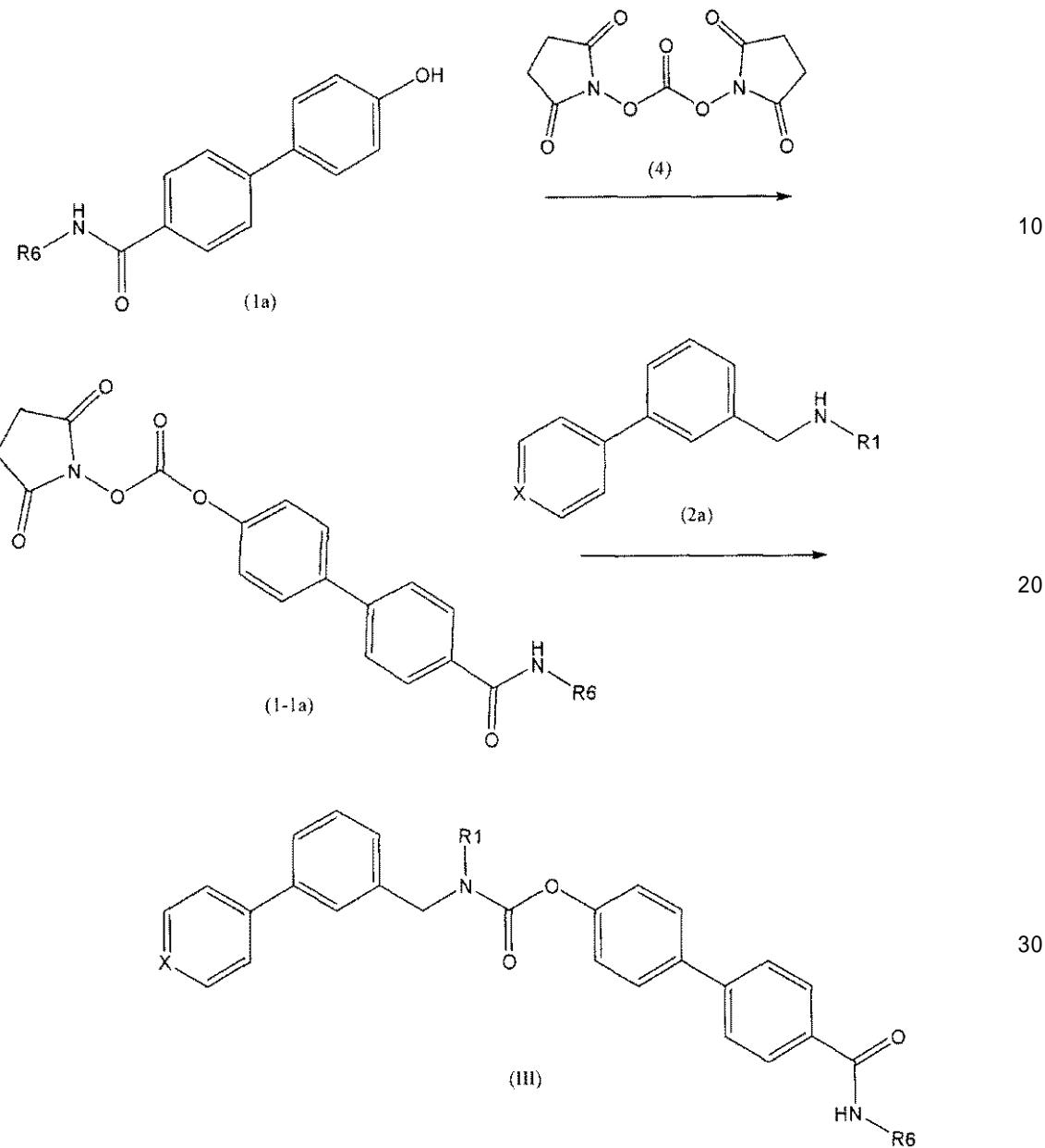
本開示化合物の具体的な選択は先に定義した式(I-II)で示される。下のスキーム2で示した式(1a)及び(2a)の化合物は商業的供給源から得るか、又は公知の合成化学方法に従って製造することができる。この具体的な実施例においては、式(1a)の化合物を式(4)の化合物と適切な溶媒(例えば、CH₃CNなど)中でそして塩基(例えば、Et₃Nなど)の存在下で反応すると中間体化合物(1-1a)が得られる。単離及び精製の事前工程を行うか或いは行わずに、化合物(1-1a)又は塩化カルバミルのような適切な代替物を式(2a)の化合物と反応すると式(I-II)の化合物が得られる。スキーム2において、X、R1及びR6は本明細書で定義した通りである。R1がフェニル、メチル又はイソプロピルであり、R6がメチル又はシクロプロピルであり、そしてXがCH又はNである場合がこのような置換基の具体的な例である。

【0122】

40

【化6】

スキーム 2



【0123】

以下の実施例は、本開示化合物の製造及び使用の詳細を更に説明するために提供されている。これらは本開示の範囲を制限するように決して意図されておらず、そしてそのように解釈されなければならない。さらに、以下の実施例に記載されている化合物は、開示されると考えられるジーナスのみを形成していると解釈されなければならない、化合物又はそれらの部分の組み合わせ自体もジーナスを形成している。以下の製造工程の条件及び手段の公知の改変をこれらの化合物を製造するために用いることができるることを当業者は理解できるだろう。特に断りのない限り、全ての温度は摂氏である。

【0124】

(本開示化合物の製造の記載で用いられる略号)

D S C = 炭酸 N , N 'ジスクシンイミジル ; H O B t = ヒドロキシベンゾトリアゾール ; E D C 1 = 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ; T L C = 薄層クロマトグラフィー ; T H F = テトラヒドロフラン ; D M F = N , N - ジメチルホルムアミド ; T F A = トリフルオロ酢酸 ; R T = 室温 ; P h = フェニル ; A c = アセチル

; M e O H = メタノール ; E t = エチル ; A c O H = 酢酸 ; D M S O = ジメチルスルホキシド。

【0125】

W W L 7 0 (上の表1中化合物#1に対応している)は、Cayman Chemical Company から入手した。オルリストットはSigma から購入した。

【実施例】

【0126】

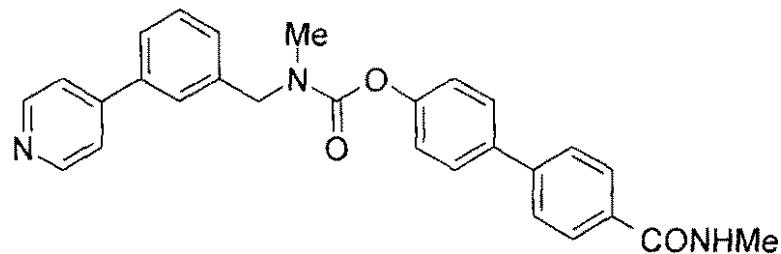
実施例1

4'-(メチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル N-メチル-N-(3-(ピリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート(化合物2)

10

【0127】

【化7】



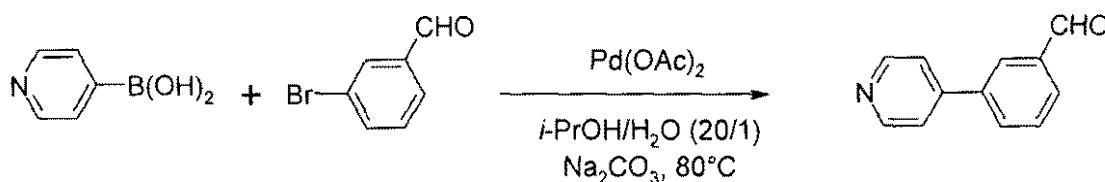
20

【0128】

工程1

【0129】

【化8】



30

【0130】

窒素の不活性雰囲気で浄化して保持されている、2リットルの3首丸底フラスコに、ピリジン-4-イルボロン酸(30g、244ミリモル、1当量)の2-プロパノール/水(800/40mL)溶液、Na₂CO₃(77.3g、729ミリモル、3当量)、Pd(OAc)₂(5.46g、24.3ミリモル、0.1当量)、PPh₃(12.75g、48.7ミリモル、0.2当量)及び3-ブロモベンズアルデヒド(45g、243ミリモル、1当量)を入れた。混合物を油浴中、80で48時間攪拌した。次いで、固体を濾去して濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(1:1の酢酸エチル/石油エーテルで溶出)で精製すると、橙色油状物として3-(ピリジン-4-イル)ベンズアルデヒドが30g得られた。

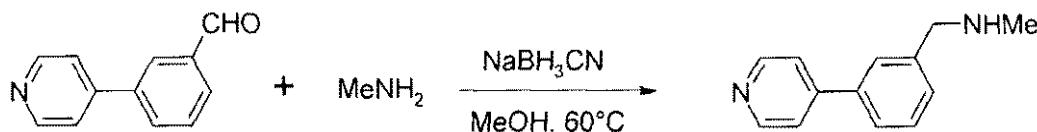
40

【0131】

工程2

【0132】

【化9】



【0133】

250 mL の丸底フラスコに、3-(ピリジン-4-イル)ベンズアルデヒド(10 g、54.6ミリモル、1当量)のMeOH(200 mL)溶液、NaBH₃CN(10.33 g、164ミリモル、3当量)及びCH₃NH₂·HCl(18.44 g、273ミリモル、5当量)を入れた。混合物を60°で1晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残渣を100 mLのH₂Oに加えて、5×200 mLの酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去した後、粗生成物を酢酸エチルから再結晶して精製すると、白色の固体としてN-メチル-3-(ピリジン-4-イル)フェニルメチルアミンが5 g得られた。

10

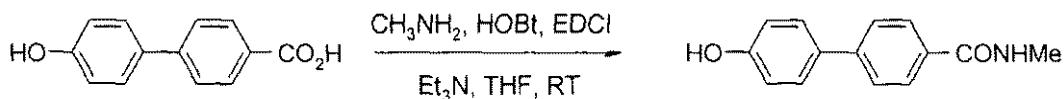
【0134】

工程3

【0135】

【化10】

20



【0136】

50 mL の丸底フラスコに、4-(4-ヒドロキシフェニル)安息香酸(1 g、4.7ミリモル、1当量)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液、塩酸メチルアミン(0.409 g、6ミリモル、1.3当量)、EDC(1.18 g、6.2ミリモル、1.3当量)、HOBT(0.74 g、5.5ミリモル、1.2当量)、及びトリエチルアミン(2 mL)を入れた。得られた溶液を室温で1晩攪拌した。固体を濾去した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(15:2の酢酸エチル/石油エーテルで溶出)で精製すると、白色の固体として4-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミドが得られた。

30

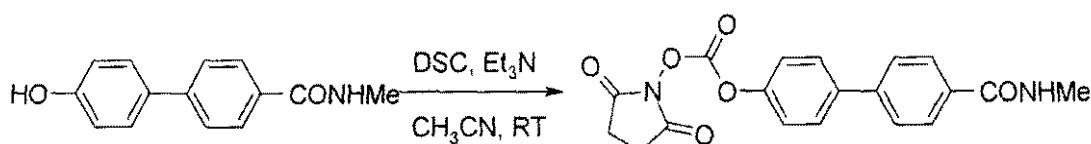
【0137】

工程4

【0138】

【化11】

40



【0139】

50 mL の丸底フラスコに、4-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド(682 mg、3ミリモル、1当量)のCH₃CN(35 mL)溶液、Et₃N(610 mg、6.04ミリモル、2当量)及びDSC(4.65 g、18.2ミリモル、6当量)を入れた。得られた溶液を室温で10分間攪拌してそれをTLCで観察した。反応が

50

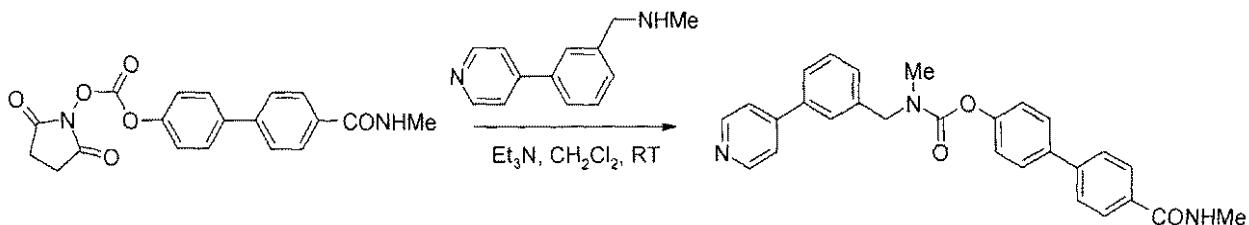
完了したときに、反応混合物を 100 mL の酢酸エチルで希釈し、3 × 30 mL の 5 % クエン酸で洗浄した。有機層を 20 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。得られた粗生成物をそのまま次の工程で用いた。

【 0 1 4 0 】

工程 5

【 0 1 4 1 】

【化 1 2】



【 0 1 4 2 】

100 mL の丸底フラスコに、工程 4 からの炭酸スクシンイミジル誘導体 (958 mg、2.6 ミリモル、1 当量)、Et₃N (260 mg、2.57 ミリモル、1 当量) 及び工程 2 からの N - メチル (3 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) メタンアミン (510 mg、2.58 ミリモル、1 当量) のジクロロメタン (35 mL) 溶液を入れた。反応混合物を室温で 1 晩攪拌した。固体を濾去した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を次の条件を用いて Prep - HPLC (1# Pre - HPLC - 006 (Waters)) で精製した：カラム、1# - Prep C - 015 (Altantis T3 19*150 186 003698 01163909211301)；移動相、0.05% TFA と CH₃CN を用いる WATER (13 分以内に 10% から 76% まで上げる)；検出、UV 254 nm。白色の固体として標題の化合物が得られた。

【 0 1 4 3 】

¹ H - N M R (4 0 0 M H z, C D C 1 ₃, p p m) : 3 . 0 9 (3 H, d)、 3 . 1 5 (3 H, s, ロ - タマ - 1)、 3 . 5 0 (3 H, s, ロ - タマ - 2)、 4 . 6 9 (2 H, s, ロ - タマ - 2)、 4 . 8 0 (2 H, s, ロ - タマ - 1)、 6 . 2 2 (1 H, d)、 7 . 2 1 ~ 7 . 2 6 (2 H, m)、 7 . 5 6 ~ 7 . 7 0 (8 H, m)、 7 . 7 9 ~ 7 . 8 6 (4 H, m)、 8 . 7 5 (2 H, d)。

M S (E S , m / z) : [M + H] ⁺ 452

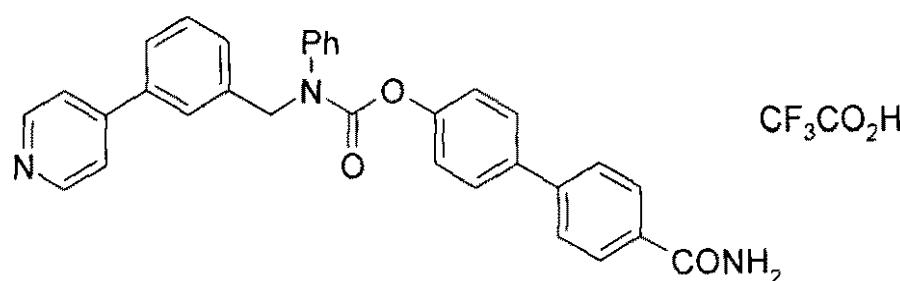
[0 1 4 4]

実施例 2

4' - カルバモイルビフェニル - 4 - イル N - フェニル - N - (4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンジル) カルバメート・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 3)

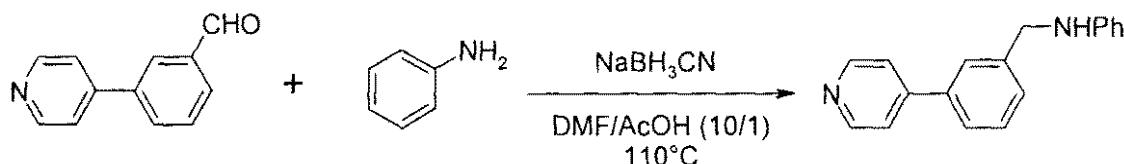
【 0 1 4 5 】

【化 1 3】



[0 1 4 6]

工程 1
【0147】
【化14】



10

【0148】

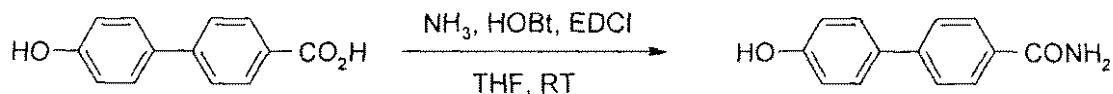
50 mL の丸底フラスコに、実施例 1 の工程 1 からの 3 - (ピリジン - 4 - イル) ベンズアルデヒド (2 g、10.9 ミリモル、1 当量) の DMF / AcOH (20 / 2 mL) 溶液、アニリン (1.02 g、11.0 ミリモル、1 当量) 及び NaBH_3CN (2.62 g、41.6 ミリモル、4 当量) を入れた。得られた溶液を 110 で 2 時間攪拌した。次いで、30 mL の水を加えて反応を停止した。得られた溶液を 30 mL の酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の酢酸エチル / 石油エーテルで溶出) で精製すると、淡黄色の油状物として N - (3 - (ピリジン - 4 - イル) ベンジル) ベンゼンアミンが得られた。
20

【0149】

工程 2

【0150】

【化15】



30

【0151】

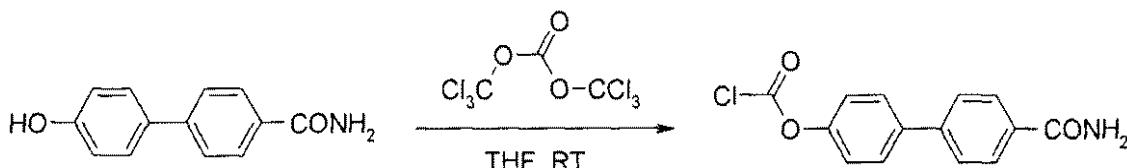
50 mL の丸底フラスコに、 NH_3 (ガス) で飽和したテトラヒドロフラン (20 mL)、4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - カルボン酸 (1 g、4.67 ミリモル、1 当量)、HOBT (900 mg、6.67 ミリモル、1.4 当量)、EDCI (1.34 g、7.0 ミリモル、1.5 当量) を入れた。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を 50 mL の酢酸エチルに溶解し、 $2 \times 40 \text{ mL}$ の H_2O 、 $1 \times 50 \text{ mL}$ の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の酢酸エチル / 石油エーテルで溶出) で精製すると、白色の固体として 4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - カルボキサミドが 500 mg (50 %) 得られた。
40

【0152】

工程 3

【0153】

【化16】



【0154】

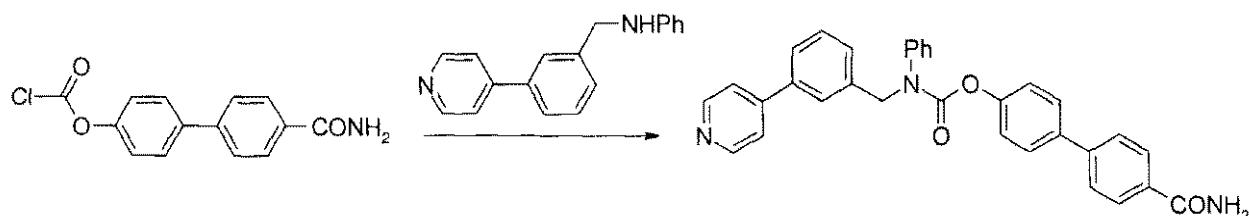
トリホスゲン (1.8 g、6.1ミリモル、1.2当量) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、-30でピリジン (2.5 mL) を加えた。反応混合物を15分間攪拌して、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボキサミド (658 mg、3.08ミリモル、1当量) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を加えた。次いで、反応混合物をRTまで温めて、2時間攪拌した。10 mLの塩酸水溶液 (1N) を加えて反応を停止した。得られた溶液を100 mLのジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、真空下で濃縮した。褐色油状物として4'-(カルバモイル)ビフェニル-4-ヒドロキカルバモイルクロライドが得られた。

【0155】

工程4

【0156】

【化17】



【0157】

50 mLの丸底フラスコに、工程3からのカルバモイルクロライド (345 mg、1.25ミリモル、1当量)、工程1からのN-(3-(ピリジン-4-イル)ベンジル)ベンゼンアミン (325 mg、1.25ミリモル、1当量)、炭酸カリウム (344 mg、2.49ミリモル、2.00当量) 及びDMF (15 mL) の溶液を入れた。反応混合物を110で3時間攪拌した。次いで、10 mLの水を加えて反応を停止した。得られた溶液を2×25 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、2×10 mLの食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。粗生成物 (1 g) を以下の条件を用いてPrep-HPLC (1#-Prep-HPLC-016 (waters)) で精製した：カラム、SunFire Prep C18、19*150 mm 5 um；移動相、0.05%TFA 及びCH₃CN (27分以内にCH₃CNを5%から36%まで、0.1分以内に100%まで上げ、19分間100%を保持、0.1分以内に5%まで下げ、1.9分間5%に保持) を用いるWATER；検出、UV 254 nm。白色固体として標題化合物のトリフルオロ酢酸塩が得られた。

【0158】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) : 5.15 (2H, s)、7.29~7.39 (3H, m)、7.42~7.50 (4H, m)、7.59~7.61 (2H, m)、7.75~7.78 (4H, m)、7.84~8.12 (7H, m)、8.87 (2H, d)。

MS (ES, m/z) : 500 [M + H]⁺

【0159】

実施例3

10

20

30

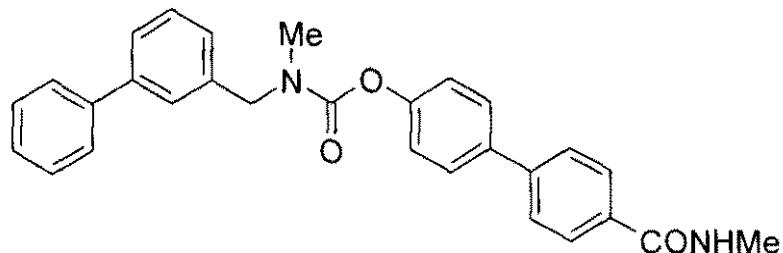
40

50

4' - (メチルカルバモイル) ピフェニル - 4 - イル N - メチル - N - (3 - フェニルベンジル) カルバメート (化合物 4)

【 0 1 6 0 】

【化 1 8 】



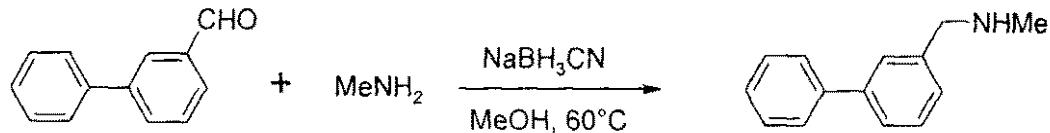
10

【 0 1 6 1 】

工程 1

【 0 1 6 2 】

【化 1 9】



20

〔 0 1 6 3 〕

25 mL の丸底フラスコに、メタノール(100 mL)、酢酸(42 mL)、ビフェニルカルボキシアルデヒド(7.96 g、43.7 ミリモル、1 当量)、無水エタノール中のメチルアミン(20 g、193.2 ミリモル、4.4 当量)及び NaBH_3CN (8.3 g、132.1 ミリモル、3 当量)を入れた。溶液を 60 度で 1 晩攪拌した。得られた溶液を 200 mL の水で希釈して、3 × 200 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空中で濃縮した。残渣に酢酸エチル / 石油エーテル(1 / 10)を用いるシリカゲルカラムを適用すると、無色油状物として N-メチル(3-ビフェニル)メチルアミンが得られた。

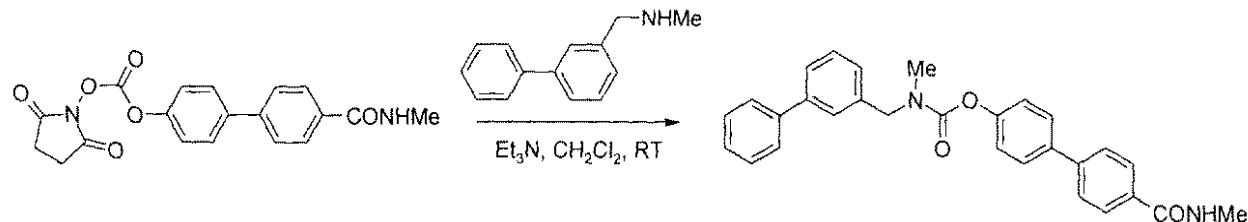
30

【 0 1 6 4 】

工程 2

【 0 1 6 5 】

【化 2 0】



40

【 0 1 6 6 】

100 mL の丸底フラスコに、実施例 1、工程 4 からの 4-[4-(メチルカルバモイル)フェニル]フェニル 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 炭酸 (560 mg、1.5 ミリモル、1 当量) のジクロロメタン (40 mL) 溶液、N-メチル(3-ビフェニル)メチルアミン (301 mg、1.5 ミリモル、1 当量) 及びトリメチルアミン (15

50

3 mg、1.5ミリモル、1当量)を入れた。得られた溶液を室温で1晩攪拌した。反応混合物を2×20mLの水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物(650mg)を以下の条件を用いるPrep-HPLC(1#-Pre-HPLC-002(Agilent))で精製した:カラム、SunFire Prep C18, 19*150mm 5um;移動相、水及びアセトニトリル(10.0%のアセトニトリルを10分以内に80.0%まで上げ、1分以内に100.0%まで上げ、2分以内に10.0%に下げる);検出UV 220及び254nm。白色固体として標題の化合物が得られた。

【0167】

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆、ppm): 2.81(3H, d)、2.98(3H, s、ロータマ-1)、3.08(3H, s、ロータマ-2)、4.60(2H, s、ロータマ-2)、4.74(2H, s、ロータマ-1)、7.22(1H, d)、7.29(1H, d)、7.33~7.41(2H, m)、7.47~7.55(3H, m)、7.61(2H, broad s)、7.67(2H, d)、7.76(4H, broad d)、7.92(2H, d)、8.49(1H, d)。

MS(ES, m/z): [M+H]⁺ 451

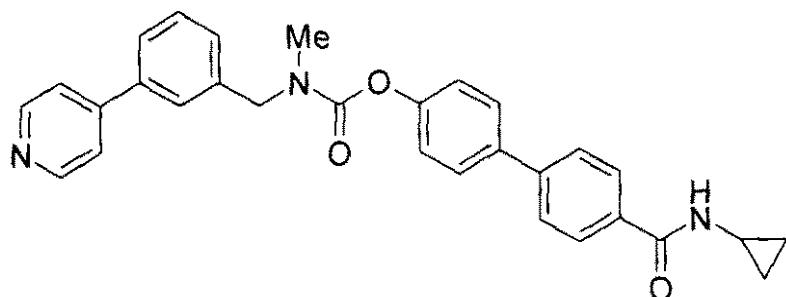
【0168】

実施例4

4'-(シクロプロピルカルバモイル)ビフェニル-4-イルN-メチル-N-(3-(ピリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート(化合物5)

【0169】

【化21】

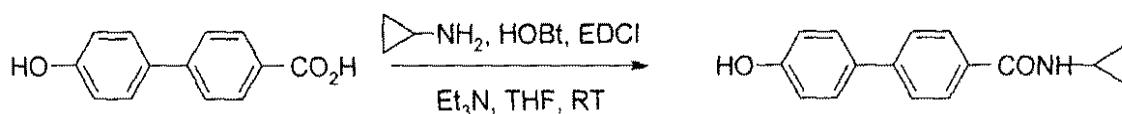


【0170】

工程1

【0171】

【化22】



【0172】

25mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(10mL)、シクロプロピルアミン(0.45mL、6.5ミリモル、1.4当量)、4-(4-ヒドロキシフェニル)安息香酸(1g、4.67ミリモル、1当量)、HOBT(900mg、6.66ミリモル、1.43当量)、EDC1·HCl(1.34g、6.99ミリモル、1.5当量)を加えて、溶液を室温で1晩攪拌した。反応混合物を30mLの食塩水で希釈して4×30mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。これは白色固体としてN-シクロプロピル-4-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズア

10

20

30

40

50

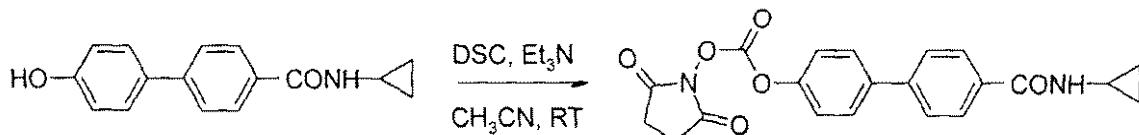
ミドを生じた。

【0173】

工程2

【0174】

【化23】



10

【0175】

100mLの丸底フラスコに、N-シクロプロピル4-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド(500mg、1.97ミリモル、1当量)のCH₃CN(60mL)溶液、DSC(3g、11.71ミリモル、5.9当量)、及びトリエチルアミン(400mg、3.95ミリモル、2当量)を入れた。得られた溶液を室温で10分間攪拌し、次いで200mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を2×100mLのクエン酸(5%)、1×50mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。これは白色の固体として0.6g(粗製)の4-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]フェニル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカーボネートをもたらした。

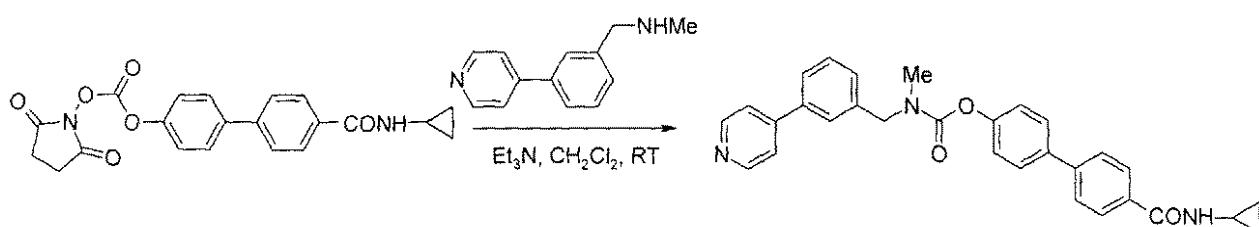
20

【0176】

工程3

【0177】

【化24】



30

【0178】

100mLの丸底フラスコに、4-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]フェニル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカーボネート(600mg、1.52ミリモル、1.00当量)のジクロロメタン(40mL)溶液、N-メチル(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)メチル)アミン(301mg、1.52ミリモル、1.00当量)及びトリエチルアミン(153mg、1.51ミリモル、0.99当量)を入れた。得られた溶液を室温で1晩攪拌した。反応混合物を2×20mLの水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物(650mg)を以下の条件を用いるPrep-HPLC(1#-Pre-HPLC-002(Agilent))で精製した:カラム、SunFire Prep C18, 19*150mm 5um; 移動相、水及びアセトニトリル(10%のアセトニトリルを10分以内に80%まで上げ、1分以内に100.0%まで上げ、2分以内に10.0%に下げる);検出UV 220及び254nm。白色固体として標題の化合物が得られた。

40

【0179】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm): 0.59(2H, broad s)、0.71(2H, broad s)、2.87(1H, broad s)、2.98(3H, s, ロータマー-1)、3.09(3H, s, ロータマー-2)、4.62(2H, s, ロータマー-2)、4.76(2H, s, ロータマー-1)、7.22(2H, d

50

d)、7.46(1H, m)、7.57(1H, broad s)、7.75(8H, broad m)、7.92(2H, broad d)、8.48(1H, s)、8.66(2H, s)。

MS(ES, m/z) : [M + H]⁺ 478, [M + Na]⁺ 500

【0180】

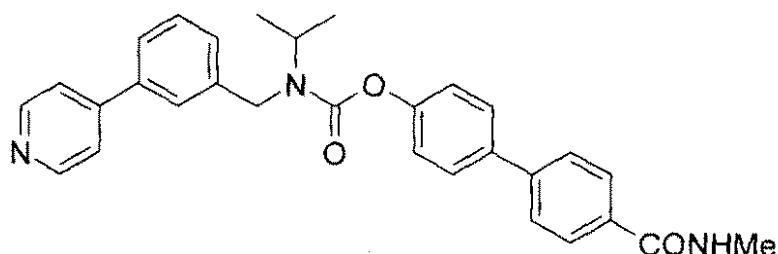
実施例5

4'-(メチルカルバモイル)ビフェニル-4-イルN-*i*-プロピル-N-(3-(ピリジン-4-イル)ベンジル)カルバメート(化合物6)

【0181】

【化25】

10



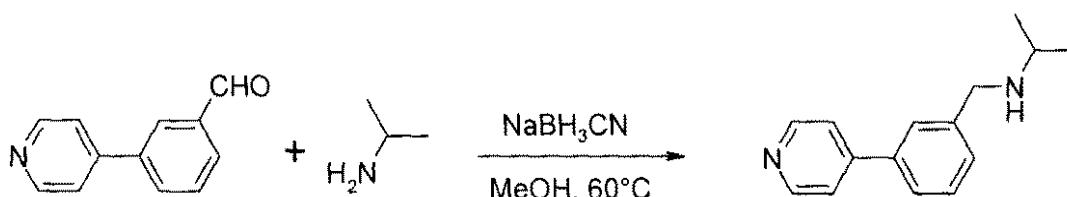
【0182】

20

工程1

【0183】

【化26】



30

【0184】

250mLの丸底フラスコに、メタノール(100mL)、酢酸(42mL)、実施例1、工程1からの3-(ピリジン-4-イル)ベンズアルデヒド(8g、43.7ミリモル、1当量)、イソプロピルアミン(16.5mL、192ミリモル、4.4.当量)及びNaBH₃CN(8.3g、132ミリモル、3当量)を入れた。この溶液を60で1晩攪拌した。得られた溶液を200mLの水で希釈して、3×200mLの酢酸で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1/10)を用いるシリカゲルカラムにかけた。白色の固体としてN-イソプロピル(3-(ピリジン-4-イル)フェニルメチル)アミンが得られた。

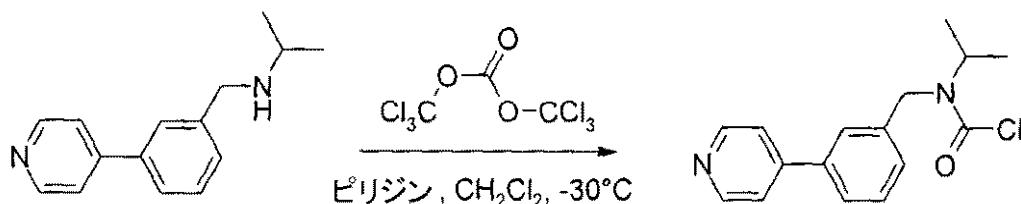
40

【0185】

工程2

【0186】

【化27】



10

【0187】

窒素の不活性雰囲気で浄化して保持されている、50mLの3首丸底フラスコに、トリホスゲン(660mg、2.22ミリモル、2当量)のジクロロメタン(10mL)溶液を入れた。次いで、これに-30でピリジン(1.5mL)を加えた。混合物を15分間攪拌した。これに-30で、N-イソプロピル3-(4-ピリジニル)フェニルメチルアミン(256mg、1.13ミリモル、1当量)のジクロロメタン(5mL)溶液を加えた。得られた溶液を-30で90分間攪拌した。次いで、5mLの塩酸(1N)を加えて反応を停止した。得られた溶液を20mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。これは淡黄色油状物として、粗製のN-[3-(4-ピリジニル)フェニルメチル]-N-イソプロピルカルバモイルクロライドをもたらした。

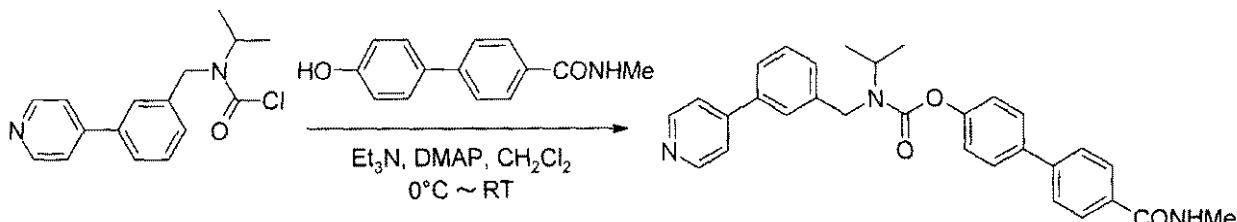
20

【0188】

工程3

【0189】

【化28】



30

【0190】

50mLの丸底フラスコに、N-[3-(4-ピリジニル)フェニルメチル]-N-イソプロピルカルバモイルクロライド(310mg、1.07ミリモル、1当量)のジクロロメタン(15mL)溶液、実施例1、工程3からの4-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド(291mg、1.28ミリモル、1.2当量)及びトリエチルアミン(216mg、2.13ミリモル、2当量)を入れた。得られた溶液を室温で1晩攪拌した。次いで、10mLの水を加えて反応を停止した。得られた溶液を20mLのジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件でPrep-HPLC(1#-Prep-HPLC-002(Agilent))によって精製した：カラム、Xbridge Prep C18、5μm、19*150mm；移動相、水及びCH₃CN(45.0%のCH₃CNを10分以内で75.0%まで上げ、1分間100.0%に保持し、2分間45.0%に保持する)；検出UV 220及び254nm。白色の固体として標題の化合物を得た。

40

【0191】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm): 1.21(6H, broad s), 2.80(3H, d), 3.33(3H, d), 4.36(1H, broad m), 4.65(2H, broad d), 7.15(1H, d), 7.31(1H, d), 7.38(1H, d), 7.45(1H, d), 7.52(1H, d), 7.60(1H, d), 7.68(1H, d), 7.75(1H, d), 7.82(1H, d), 7.88(1H, d), 7.95(1H, d), 8.02(1H, d), 8.08(1H, d), 8.15(1H, d), 8.22(1H, d), 8.28(1H, d), 8.35(1H, d), 8.42(1H, d), 8.48(1H, d), 8.55(1H, d), 8.62(1H, d), 8.68(1H, d), 8.75(1H, d), 8.82(1H, d), 8.88(1H, d), 8.95(1H, d), 9.02(1H, d), 9.08(1H, d), 9.15(1H, d), 9.22(1H, d), 9.28(1H, d), 9.35(1H, d), 9.42(1H, d), 9.48(1H, d), 9.55(1H, d), 9.62(1H, d), 9.68(1H, d), 9.75(1H, d), 9.82(1H, d), 9.88(1H, d), 9.95(1H, d), 10.02(1H, d), 10.08(1H, d), 10.15(1H, d), 10.22(1H, d), 10.28(1H, d), 10.35(1H, d), 10.42(1H, d), 10.48(1H, d), 10.55(1H, d), 10.62(1H, d), 10.68(1H, d), 10.75(1H, d), 10.82(1H, d), 10.88(1H, d), 10.95(1H, d), 11.02(1H, d), 11.08(1H, d), 11.15(1H, d), 11.22(1H, d), 11.28(1H, d), 11.35(1H, d), 11.42(1H, d), 11.48(1H, d), 11.55(1H, d), 11.62(1H, d), 11.68(1H, d), 11.75(1H, d), 11.82(1H, d), 11.88(1H, d), 11.95(1H, d), 12.02(1H, d), 12.08(1H, d), 12.15(1H, d), 12.22(1H, d), 12.28(1H, d), 12.35(1H, d), 12.42(1H, d), 12.48(1H, d), 12.55(1H, d), 12.62(1H, d), 12.68(1H, d), 12.75(1H, d), 12.82(1H, d), 12.88(1H, d), 12.95(1H, d), 13.02(1H, d), 13.08(1H, d), 13.15(1H, d), 13.22(1H, d), 13.28(1H, d), 13.35(1H, d), 13.42(1H, d), 13.48(1H, d), 13.55(1H, d), 13.62(1H, d), 13.68(1H, d), 13.75(1H, d), 13.82(1H, d), 13.88(1H, d), 13.95(1H, d), 14.02(1H, d), 14.08(1H, d), 14.15(1H, d), 14.22(1H, d), 14.28(1H, d), 14.35(1H, d), 14.42(1H, d), 14.48(1H, d), 14.55(1H, d), 14.62(1H, d), 14.68(1H, d), 14.75(1H, d), 14.82(1H, d), 14.88(1H, d), 14.95(1H, d), 15.02(1H, d), 15.08(1H, d), 15.15(1H, d), 15.22(1H, d), 15.28(1H, d), 15.35(1H, d), 15.42(1H, d), 15.48(1H, d), 15.55(1H, d), 15.62(1H, d), 15.68(1H, d), 15.75(1H, d), 15.82(1H, d), 15.88(1H, d), 15.95(1H, d), 16.02(1H, d), 16.08(1H, d), 16.15(1H, d), 16.22(1H, d), 16.28(1H, d), 16.35(1H, d), 16.42(1H, d), 16.48(1H, d), 16.55(1H, d), 16.62(1H, d), 16.68(1H, d), 16.75(1H, d), 16.82(1H, d), 16.88(1H, d), 16.95(1H, d), 17.02(1H, d), 17.08(1H, d), 17.15(1H, d), 17.22(1H, d), 17.28(1H, d), 17.35(1H, d), 17.42(1H, d), 17.48(1H, d), 17.55(1H, d), 17.62(1H, d), 17.68(1H, d), 17.75(1H, d), 17.82(1H, d), 17.88(1H, d), 17.95(1H, d), 18.02(1H, d), 18.08(1H, d), 18.15(1H, d), 18.22(1H, d), 18.28(1H, d), 18.35(1H, d), 18.42(1H, d), 18.48(1H, d), 18.55(1H, d), 18.62(1H, d), 18.68(1H, d), 18.75(1H, d), 18.82(1H, d), 18.88(1H, d), 18.95(1H, d), 19.02(1H, d), 19.08(1H, d), 19.15(1H, d), 19.22(1H, d), 19.28(1H, d), 19.35(1H, d), 19.42(1H, d), 19.48(1H, d), 19.55(1H, d), 19.62(1H, d), 19.68(1H, d), 19.75(1H, d), 19.82(1H, d), 19.88(1H, d), 19.95(1H, d), 20.02(1H, d), 20.08(1H, d), 20.15(1H, d), 20.22(1H, d), 20.28(1H, d), 20.35(1H, d), 20.42(1H, d), 20.48(1H, d), 20.55(1H, d), 20.62(1H, d), 20.68(1H, d), 20.75(1H, d), 20.82(1H, d), 20.88(1H, d), 20.95(1H, d), 21.02(1H, d), 21.08(1H, d), 21.15(1H, d), 21.22(1H, d), 21.28(1H, d), 21.35(1H, d), 21.42(1H, d), 21.48(1H, d), 21.55(1H, d), 21.62(1H, d), 21.68(1H, d), 21.75(1H, d), 21.82(1H, d), 21.88(1H, d), 21.95(1H, d), 22.02(1H, d), 22.08(1H, d), 22.15(1H, d), 22.22(1H, d), 22.28(1H, d), 22.35(1H, d), 22.42(1H, d), 22.48(1H, d), 22.55(1H, d), 22.62(1H, d), 22.68(1H, d), 22.75(1H, d), 22.82(1H, d), 22.88(1H, d), 22.95(1H, d), 23.02(1H, d), 23.08(1H, d), 23.15(1H, d), 23.22(1H, d), 23.28(1H, d), 23.35(1H, d), 23.42(1H, d), 23.48(1H, d), 23.55(1H, d), 23.62(1H, d), 23.68(1H, d), 23.75(1H, d), 23.82(1H, d), 23.88(1H, d), 23.95(1H, d), 24.02(1H, d), 24.08(1H, d), 24.15(1H, d), 24.22(1H, d), 24.28(1H, d), 24.35(1H, d), 24.42(1H, d), 24.48(1H, d), 24.55(1H, d), 24.62(1H, d), 24.68(1H, d), 24.75(1H, d), 24.82(1H, d), 24.88(1H, d), 24.95(1H, d), 25.02(1H, d), 25.08(1H, d), 25.15(1H, d), 25.22(1H, d), 25.28(1H, d), 25.35(1H, d), 25.42(1H, d), 25.48(1H, d), 25.55(1H, d), 25.62(1H, d), 25.68(1H, d), 25.75(1H, d), 25.82(1H, d), 25.88(1H, d), 25.95(1H, d), 26.02(1H, d), 26.08(1H, d), 26.15(1H, d), 26.22(1H, d), 26.28(1H, d), 26.35(1H, d), 26.42(1H, d), 26.48(1H, d), 26.55(1H, d), 26.62(1H, d), 26.68(1H, d), 26.75(1H, d), 26.82(1H, d), 26.88(1H, d), 26.95(1H, d), 27.02(1H, d), 27.08(1H, d), 27.15(1H, d), 27.22(1H, d), 27.28(1H, d), 27.35(1H, d), 27.42(1H, d), 27.48(1H, d), 27.55(1H, d), 27.62(1H, d), 27.68(1H, d), 27.75(1H, d), 27.82(1H, d), 27.88(1H, d), 27.95(1H, d), 28.02(1H, d), 28.08(1H, d), 28.15(1H, d), 28.22(1H, d), 28.28(1H, d), 28.35(1H, d), 28.42(1H, d), 28.48(1H, d), 28.55(1H, d), 28.62(1H, d), 28.68(1H, d), 28.75(1H, d), 28.82(1H, d), 28.88(1H, d), 28.95(1H, d), 29.02(1H, d), 29.08(1H, d), 29.15(1H, d), 29.22(1H, d), 29.28(1H, d), 29.35(1H, d), 29.42(1H, d), 29.48(1H, d), 29.55(1H, d), 29.62(1H, d), 29.68(1H, d), 29.75(1H, d), 29.82(1H, d), 29.88(1H, d), 29.95(1H, d), 30.02(1H, d), 30.08(1H, d), 30.15(1H, d), 30.22(1H, d), 30.28(1H, d), 30.35(1H, d), 30.42(1H, d), 30.48(1H, d), 30.55(1H, d), 30.62(1H, d), 30.68(1H, d), 30.75(1H, d), 30.82(1H, d), 30.88(1H, d), 30.95(1H, d), 31.02(1H, d), 31.08(1H, d), 31.15(1H, d), 31.22(1H, d), 31.28(1H, d), 31.35(1H, d), 31.42(1H, d), 31.48(1H, d), 31.55(1H, d), 31.62(1H, d), 31.68(1H, d), 31.75(1H, d), 31.82(1H, d), 31.88(1H, d), 31.95(1H, d), 32.02(1H, d), 32.08(1H, d), 32.15(1H, d), 32.22(1H, d), 32.28(1H, d), 32.35(1H, d), 32.42(1H, d), 32.48(1H, d), 32.55(1H, d), 32.62(1H, d), 32.68(1H, d), 32.75(1H, d), 32.82(1H, d), 32.88(1H, d), 32.95(1H, d), 33.02(1H, d), 33.08(1H, d), 33.15(1H, d), 33.22(1H, d), 33.28(1H, d), 33.35(1H, d), 33.42(1H, d), 33.48(1H, d), 33.55(1H, d), 33.62(1H, d), 33.68(1H, d), 33.75(1H, d), 33.82(1H, d), 33.88(1H, d), 33.95(1H, d), 34.02(1H, d), 34.08(1H, d), 34.15(1H, d), 34.22(1H, d), 34.28(1H, d), 34.35(1H, d), 34.42(1H, d), 34.48(1H, d), 34.55(1H, d), 34.62(1H, d), 34.68(1H, d), 34.75(1H, d), 34.82(1H, d), 34.88(1H, d), 34.95(1H, d), 35.02(1H, d), 35.08(1H, d), 35.15(1H, d), 35.22(1H, d), 35.28(1H, d), 35.35(1H, d), 35.42(1H, d), 35.48(1H, d), 35.55(1H, d), 35.62(1H, d), 35.68(1H, d), 35.75(1H, d), 35.82(1H, d), 35.88(1H, d), 35.95(1H, d), 36.02(1H, d), 36.08(1H, d), 36.15(1H, d), 36.22(1H, d), 36.28(1H, d), 36.35(1H, d), 36.42(1H, d), 36.48(1H, d), 36.55(1H, d), 36.62(1H, d), 36.68(1H, d), 36.75(1H, d), 36.82(1H, d), 36.88(1H, d), 36.95(1H, d), 37.02(1H, d), 37.08(1H, d), 37.15(1H, d), 37.22(1H, d), 37.28(1H, d), 37.35(1H, d), 37.42(1H, d), 37.48(1H, d), 37.55(1H, d), 37.62(1H, d), 37.68(1H, d), 37.75(1H, d), 37.82(1H, d), 37.88(1H, d), 37.95(1H, d), 38.02(1H, d), 38.08(1H, d), 38.15(1H, d), 38.22(1H, d), 38.28(1H, d), 38.35(1H, d), 38.42(1H, d), 38.48(1H, d), 38.55(1H, d), 38.62(1H, d), 38.68(1H, d), 38.75(1H, d), 38.82(1H, d), 38.88(1H, d), 38.95(1H, d), 39.02(1H, d), 39.08(1H, d), 39.15(1H, d), 39.22(1H, d), 39.28(1H, d), 39.35(1H, d), 39.42(1H, d), 39.48(1H, d), 39.55(1H, d), 39.62(1H, d), 39.68(1H, d), 39.75(1H, d), 39.82(1H, d), 39.88(1H, d), 39.95(1H, d), 40.02(1H, d), 40.08(1H, d), 40.15(1H, d), 40.22(1H, d), 40.28(1H, d), 40.35(1H, d), 40.42(1H, d), 40.48(1H, d), 40.55(1H, d), 40.62(1H, d), 40.68(1H, d), 40.75(1H, d), 40.82(1H, d), 40.88(1H, d), 40.95(1H, d), 41.02(1H, d), 41.08(1H, d), 41.15(1H, d), 41.22(1H, d), 41.28(1H, d), 41.35(1H, d), 41.42(1H, d), 41.48(1H, d), 41.55(1H, d), 41.62(1H, d), 41.68(1H, d), 41.75(1H, d), 41.82(1H, d), 41.88(1H, d), 41.95(1H, d), 42.02(1H, d), 42.08(1H, d), 42.15(1H, d), 42.22(1H, d), 42.28(1H, d), 42.35(1H, d), 42.42(1H, d), 42.48(1H, d), 42.55(1H, d), 42.62(1H, d), 42.68(1H, d), 42.75(1H, d), 42.82(1H, d), 42.88(1H, d), 42.95(1H, d), 43.02(1H, d), 43.08(1H, d), 43.15(1H, d), 43.22(1H, d), 43.28(1H, d), 43.35(1H, d), 43.42(1H, d), 43.48(1H, d), 43.55(1H, d), 43.62(1H, d), 43.68(1H, d), 43.75(1H, d), 43.82(1H, d), 43.88(1H, d), 43.95(1H, d), 44.02(1H, d), 44.08(1H, d), 44.15(1H, d), 44.22(1H, d), 44.28(1H, d), 44.35(1H, d), 44.42(1H, d), 44.48(1H, d), 44.55(1H, d), 44.62(1H, d), 44.68(1H, d), 44.75(1H, d), 44.82(1H, d), 44.88(1H, d), 44.95(1H, d), 45.02(1H, d), 45.08(1H, d), 45.15(1H, d), 45.22(1H, d), 45.28(1H, d), 45.35(1H, d), 45.42(1H, d), 45.48(1H, d), 45.55(1H, d), 45.62(1H, d), 45.68(1H, d), 45.75(1H, d), 45.82(1H, d), 45.88(1H, d), 45.95(1H, d), 46.02(1H, d), 46.08(1H, d), 46.15(1H, d), 46.22(1H, d), 46.28(1H, d), 46.35(1H, d), 46.42(1H, d), 46.48(1H, d), 46.55(1H, d), 46.62(1H, d), 46.68(1H, d), 46.75(1H, d), 46.82(1H, d), 46.88(1H, d), 46.95(1H, d), 47.02(1H, d), 47.08(1H, d), 47.15(1H, d), 47.22(1H, d), 47.28(1H, d), 47.35(1H, d), 47.42(1H, d), 47.48(1H, d), 47.55(1H, d), 47.62(1H, d), 47.68(1H, d), 47.75(1H, d), 47.82(1H, d), 47.88(1H, d), 47.95(1H, d), 48.02(1H, d), 48.08(1H, d), 48.15(1H, d), 48.22(1H, d), 48.28(1H, d), 48.35(1H, d), 48.42(1H, d), 48.48(1H, d), 48.55(1H, d), 48.62(1H, d), 48.68(1H, d), 48.75(1H, d), 48.82(1H, d), 48.88(1H, d), 48.95(1H, d), 49.02(1H, d), 49.08(1H, d), 49.15(1H, d), 49.22(1H, d), 49.28(1H, d), 49.35(1H, d), 49.42(1H, d), 49.48(1H, d), 49.55(1H, d), 49.62(1H, d), 49.68(1H, d), 49.75(1H, d), 49.82(1H, d), 49.88(1H, d), 49.95(1H, d), 50.02(1H, d), 50.08(1H, d), 50.15(1H, d), 50.22(1H, d), 50.28(1H, d), 50.35(1H, d), 50.42(1H, d), 50.48(1H, d), 50.55(1H, d), 50.62(1H, d), 50.68(1H, d), 50.75(1H, d), 50.82(1H, d), 50.88(1H, d), 50.95(1H, d), 51.02(1H, d), 51.08(1H, d), 51.15(1H, d), 51.22(1H, d), 51.28(1H, d), 51.35(1H, d), 51.42(1H, d), 51.48(1H, d), 51.55(1H, d), 51.62(1H, d), 51.68(1H, d), 51.75(1H, d), 51.82(1H, d), 51.88(1H, d), 51.95(1H, d), 52.02(1H, d), 52.08(1H, d), 52.15(1H, d), 52.22(1H, d), 52.28(1H, d), 52.35(1H, d), 52.42(1H, d), 52.48(1H, d), 52.55(1H, d), 52.62(1H, d), 52.68(1H, d), 52.75(1H, d), 52.82(1H, d), 52.88(1H, d), 52.95(1H, d), 53.02(1H, d), 53.08(1H, d), 53.15(1H, d), 53.22(1H, d), 53.28(1H, d), 53.35(1H, d), 53.42(1H, d), 53.48(1H, d), 53.55(1H, d), 53.62(1H, d), 53.68(1H, d), 53.75(1H, d), 53.82(1H, d), 53.88(1H, d), 53.95(1H, d), 54.02(1H, d), 54.08(1H, d), 54.15(1H, d), 54.22(1H, d), 54.28(1H, d), 54.35(1H, d), 54.42(1H, d), 54.48(1H, d), 54.55(1H, d), 54.62(1H, d), 54.68(1H, d), 54.75(1H, d), 54.82(1H, d), 54.88(1H, d), 54.95(1H, d), 55.02(1H, d), 55.08(1H, d), 55.15(1H, d), 55.22(1H, d), 55.28(1H, d), 55.35(1H, d), 55.42(1H, d), 55.48(1H, d), 55.55(1H, d), 55.62(1H, d), 55.68(1H, d), 55.75(1H, d), 55.82(1H, d), 55.88(1H, d), 55.95(1H, d), 56.02(1H, d), 56.08(1H, d), 56.15(1H, d), 56.22(1H, d), 56.28(1H, d), 56.35(1H, d), 56.42(1H, d), 56.48(1H, d), 56.55(1H, d), 56.62(1H, d), 56.68(1H, d), 56.75(1H, d), 56.82(1H, d), 56.88(1H, d), 56.95(1H, d), 57.02(1H, d), 57.08(1H, d), 57.15(1H, d), 57.22(1H, d), 57.28(1H, d), 57.35(1H, d), 57.42(1H, d), 57.48(1H, d), 57.55(1H, d), 57.62(1H, d), 57.68(1H, d), 57.75(1H, d), 57.82(1H, d), 57.88(1H, d), 57.95(1H, d), 58.02(1H, d), 58.08(1H, d), 58.15(1H, d), 58.22(1H, d), 58.28(1H, d), 58.35(1H, d), 58.42(1H, d), 58.48(1H, d), 58.55(1H, d), 58.62(1H, d), 58.68(1H, d), 58.75(1H, d), 58.82(1H, d), 58.88(1H, d), 58.95(1H, d), 59.02(1H, d), 59.08(1H, d), 59.15(1H, d), 59.22(1H, d), 59.28(1H, d), 59.35(1H, d), 59.42(1H, d), 59.48(1H, d), 59.55(1H, d), 59.62(1H, d), 59.68(1H, d), 59.75(1H, d), 59.82(1H, d), 59.88(1H, d), 59.95(1H, d), 60.02(1H, d), 60.

、 broad s)、 7.45 ~ 7.65 (2 H, m)、 7.65 ~ 7.85 (8 H, m)、 7.91 (2 H, d)、 8.49 (1 H, broad s)、 8.65 (2 H, d)。

MS (ES, m / z) : [M + H] + 480, [M + Na] + 502.

【 0192 】

実施例 6 A B H D 6 及び D A G L の阻害

【 0193 】

INS 832 / 13 細胞抽出物 (全細胞) をクレブス - リングル緩衝液 (pH 7.4) 中で超音波処理によって調製した。 A B H D 6 及び D A G L 酵素の両方を別の基質を用いて 1 つの培養液中でアッセイした。細胞抽出物 (10 μg) を、 50 μM の 1,2 - デオレオイルグリセロール (D A G L に対する基質) 及び 50 μM の 1 - パルミトイルグリセロール (A B H D 6 に対する基質) と共に最終容量 50 μl で培養した。 30 で 60 分間培養した後、加水分解によって放出された脂肪酸 (オレイン酸又はパルミチン酸) を抽出して (ドール抽出) 、臭化フェナシルで誘導体化した後、 H P L C で分離した (Mhta et al. Journal of Chromatography B, 719 (1998) pp9-23) 。放出されたオレイン酸及びパルミチン酸の定量化は、それぞれ、 D A G L 及び A B H D 6 の活性をもたらした。培養は 10 μM (又は示した) 濃度で表示した化合物を含んでいた。 W W L 70 を A B H D 6 阻害に対する陽性コントロールとして用い、そしてオルリストット (O R L) を総リバーゼ阻害に対するコントロールとして用いた。用いた培養条件下で、添加した基質の 1 ~ 2 % 未満は何れかの酵素によって用いられた。結果を以下の表 2 に要約してある。

10

20

【 0194 】

実施例 7 インスリン分泌

(材料) 細胞培養用品は Corning (Corning, NY) 及び Fisherbrand (Canada) から提供された。 W W L 70 は、インスリン分泌実験に用いる前にジメチルスルホキシド (D M S O) に溶解した。パルミチン酸ナトリウム塩は Nu-Check Prep (Elysian, MN) から提供され、そして Pierce (Rockford, IL) から提供されたビシンコニン酸タンパク質アッセイキットを用いた。貯蔵非標識化パルミチン酸は他の箇所 (Roduit et al. Diabetes (2004) 53 p1007-1019) に記載されているように 5 % 脱脂 B S A 中で 4 mM に調製した。

【 0195 】

(細胞培養) I N S 832 / 13 細胞 (Hohmeir et al. Diabetes (2000) 49 pp424-430) を、炭酸水素ナトリウムを有し、 10 % (v / v) のウシ胎仔血清 (Wisent) 、 10 mM の H E P E S 、 pH 7.4 、 2 mM の L - グルタミン、 1 mM のピルビン酸ナトリウム及び 50 μM の - メルカブトエタノールを補完した R P M I 1640 (コンプリート R P M I) 中で、 5 % の C O 2 を含んでいる加湿環境下、 37 で培養した。細胞を集密度 80 % まで生育した。実験の 24 時間前に、培地をコンプリート R P M I として補完した 3 mM のグルコースを含有している R P M I 1640 と交換した。インスリン分泌培養は、 10 mM の H E P E S を含有している、 pH 7.4 のクレブス - リングル重炭酸緩衝液 (K R B H) 中で実施した。

30

【 0196 】

(インスリン分泌測定) I N S 832 / 13 細胞を 1 mM のグルコース及び 0.5 % の脱脂 B S A を含有している K R B H (K R B H 1 G / 0.5 % B S A) 中で洗浄して、薬剤 (示した濃度で) 又は溶媒 (D M S O) の存在下に、 K R B H 1 G / 0.5 % B S A 中で 45 分間前培養した。 W W L 70 (A B H D 6 の阻害剤) 、表 1 に示した他の化合物、及び / 又はオルリストット (リバーゼ阻害剤) の効果を検討するために、化合物を最初の前培養培地次いで培養の間に、 2 mM 及び 10 mM グルコースにおいて、 1 ~ 20 μM 濃度 (表 2 を参照されたい) で添加した。 I N S 832 / 13 細胞からのインスリン分泌を多種のグルコース濃度、 0.5 % の脱脂 B S A 及び薬剤又は溶媒 (D M S O) を含有し、 35 mM の K C 1 又は 0.3 mM のパルミチン酸を含有するかしない K B H 中で 2 時間の静止培養から、明記されているように測定した (Peyot et al., 2009--Adipose Triglyceride Lipase Is Implicated in Fuel- and Non-fuel-stimulated Insulin Secretion-J

40

50

Biol Chem, 284: pp. 16848-16859 を参照されたい)。実験は 3 回行った(各回に 3 度測定する)。

【0197】

【表 2】

表 2

化合物	濃度 (μ M)	インスリン分泌 (含量%)	ABHD6 阻害%	DAGL 阻害%
対照	0	1.95	0	0
1	2	3.22	nd	nd
	5	3.97	nd	nd
	10	6.03	95	0
2	2	2.25	nd	nd
	5	3.70	nd	nd
	10	6.08	98	0
3	2	2.00	nd	nd
	5	2.10	nd	nd
	10	3.05	90	0
4	2	3.05	nd	nd
	5	3.65	nd	nd
	10	3.82	70	0
5	2	2.01	nd	nd
	5	2.05	nd	nd
	10	3.56	60	10
6	2	3.10	nd	nd
	5	3.98	nd	nd
	10	5.88	95	0

nd = not determined (検出せず)

【0198】

実施例 8 インビボ実験

この実験において、CD1 系マウスにストレプトゾトシン(100 mg / 体重 kg)を 1 回注射して軽度の糖尿病を誘発した。4 週間後、マウスを 1 晩絶食させて、経口糖負荷

10

20

30

40

50

試験（OGTT）を行った。動物の半分（5匹）に、OGTT前の3日間、毎日、腹腔内に（5mg/体重kg）ABHD6阻害剤、WWL70を投与し、他の半分には溶媒のみを投与した。OGTTのために、グルコースを強制経口投与し（2g/体重kg）、続いて、（グルコメーターによる）血糖値及び（ELISAによる）血漿インスリンの分析のために、（グラフ上に）示した時点に採血した。

【0199】

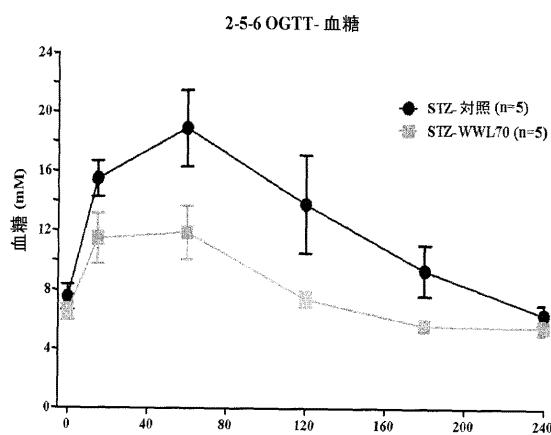
結果（図1及び2を参照されたい）は、化合物1（WWL70）を投与されたマウスは溶媒を投与されたマウスよりより良く血糖値を制御できることを示す。このことは化合物1を投与されたマウスの血漿インスリン濃度が増大することと関連していて - 化合物は糖の存在下でインスリン分泌を増大するので血糖を制御できるということを示している。

10

【0200】

本開示はその特定の実施態様に関して記載しているが、更なる修正が可能であること、及び本出願は、一般に、開示の本質及び公知、又は当該技術内の慣行から可能な本開示からの逸脱を含むことを受けて、そして先に述べられている必須な特性に適用して、そして添付の特許請求の範囲の範囲に従って、開示の任意の改変、使用又は適応に及ぶことが意図されていることが理解される。

【図1】



【図2】

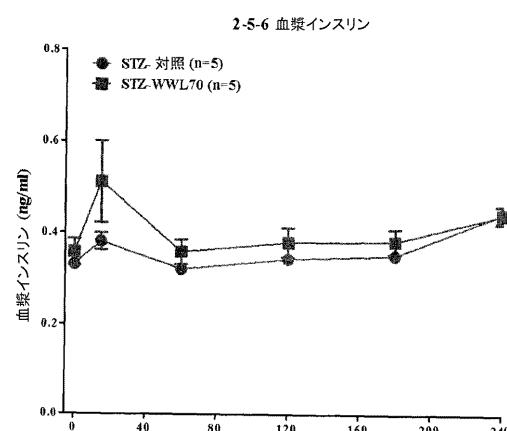


図 1

図 2

【手続補正書】

【提出日】平成26年4月4日(2014.4.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項9

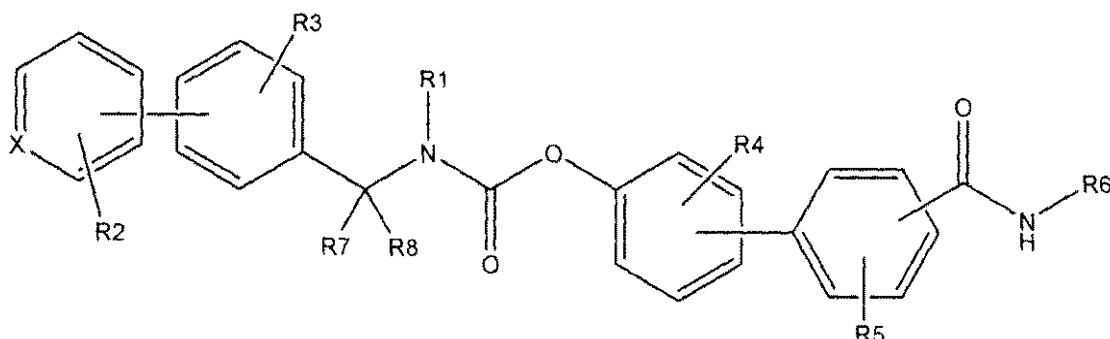
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項9】

式I:

【化31】



I

(式中の、XはN又はC Hであり;

R1は、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、シクロアルキル、低級直鎖若しくは分岐鎖アルケニル、シクロアルケニル又はアリールであり;

それぞれのR2、R3、R4及びR5は、H又は1つ若しくはそれ以上の独立して選ばれる置換基であり;

R6は、H、低級直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルであり;

それぞれのR7及びR8は、独立して、H、低級アルキル又はフッ素から選ばれる):の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を対象に投与することを含んでなる、それを必要としている対象のメタボリックシンドロームを予防又は治療する方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2012/000721									
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</p> <p>IPC: <i>C07D 213/40</i> (2006.01), <i>A61K 31/27</i> (2006.01), <i>A61K 31/4409</i> (2006.01), <i>A61P 3/10</i> (2006.01), <i>A61P 5/50</i> (2006.01), <i>C07C 271/44</i> (2006.01)</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>											
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p>IPC: <i>C07D 213/40</i> (2006.01), <i>A61K 31/27</i> (2006.01), <i>A61K 31/4409</i> (2006.01), <i>A61P 3/10</i> (2006.01), <i>A61P 5/50</i> (2006.01), <i>C07C 271/44</i> (2006.01)</p>											
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>											
<p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)</p> <p>STN CAPlus chemical structure search, Canadian Patent Database, Esp@net</p>											
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WEIWEI LI ET AL." A functional proteomic strategy to discover inhibitors for uncharacterized hydrolases" Journal of the American Chemical Society (2007), 129(31), pages 9594-9595 (see Figure 3, compound 70)</td> <td>1-7, 13-16(in part)</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>BACHOVCHIN D. ET AL : Superfamily-wide portrait of serine hydrolase inhibition achieved by library-versus-library screening" Proceedings of National Academy of USA (2010), 107(49), pages 20941-20946 (see Table 1, compound WWL123)</td> <td>1-7, 13-16 (in part)</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WEIWEI LI ET AL." A functional proteomic strategy to discover inhibitors for uncharacterized hydrolases" Journal of the American Chemical Society (2007), 129(31), pages 9594-9595 (see Figure 3, compound 70)	1-7, 13-16(in part)	Y	BACHOVCHIN D. ET AL : Superfamily-wide portrait of serine hydrolase inhibition achieved by library-versus-library screening" Proceedings of National Academy of USA (2010), 107(49), pages 20941-20946 (see Table 1, compound WWL123)	1-7, 13-16 (in part)
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	WEIWEI LI ET AL." A functional proteomic strategy to discover inhibitors for uncharacterized hydrolases" Journal of the American Chemical Society (2007), 129(31), pages 9594-9595 (see Figure 3, compound 70)	1-7, 13-16(in part)									
Y	BACHOVCHIN D. ET AL : Superfamily-wide portrait of serine hydrolase inhibition achieved by library-versus-library screening" Proceedings of National Academy of USA (2010), 107(49), pages 20941-20946 (see Table 1, compound WWL123)	1-7, 13-16 (in part)									
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>											
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>											
<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p>September 20 2012 (20-09-2012)</p>		<p>Date of mailing of the international search report</p> <p>05 November 2012 (05-11-2012)</p>									
<p>Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476</p>		<p>Authorized officer</p> <p>Ursula Wronska (819) 997-6666</p>									

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CA2012/000721**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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. Claim Nos. : 8-12,13-16(in part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :
Claims 8-12,13-16(in part) are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effect or purpose/use of the product defined in claims 8-12,13-16(in part).
2. Claim Nos. : 1-6
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 :
As the claims 1-6 relate to an extremely large number of compounds a complete search is not possible on economic grounds. Consequently the search has been limited to the recognized analogues or equivalents of compounds exemplified in the description.
3. Claim Nos. :
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim 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 claim Nos. :

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

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

(74)代理人 100182486

弁理士 中村 正展

(74)代理人 100189131

弁理士 佐伯 拓郎

(74)代理人 100147289

弁理士 佐伯 裕子

(74)代理人 100158872

弁理士 牛山 直子

(72)発明者 マディラジュ, エス. アール. マーシー

カナダ国 ジェイ4ダブリュー 2ダブリュー2 ケベック, プロサード, トロンブレ 76

55

(72)発明者 プレントキ, マルク

カナダ国 エイチ3ピー 1アール2 ケベック, モン-ロアイヤル, アヴニュ ウィックウ
テド 126

(72)発明者 ジョリー, エリック

カナダ国 ジェイ7シー 5アール1 ケベック, ブランヴィル, リュ ドウ プティ-ボナ
ール 910

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA01 DA28 DB19

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZC35