

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4570165号
(P4570165)

(45) 発行日 平成22年10月27日 (2010. 10. 27)

(24) 登録日 平成22年8月20日 (2010. 8. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/14

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

請求項の数 65 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-508855 (P2006-508855)
 (86) (22) 出願日 平成16年2月26日 (2004. 2. 26)
 (65) 公表番号 特表2006-520399 (P2006-520399A)
 (43) 公表日 平成18年9月7日 (2006. 9. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/005780
 (87) 国際公開番号 W02004/078745
 (87) 国際公開日 平成16年9月16日 (2004. 9. 16)
 審査請求日 平成19年2月20日 (2007. 2. 20)
 (31) 優先権主張番号 60/450, 799
 (32) 優先日 平成15年2月28日 (2003. 2. 28)
 (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

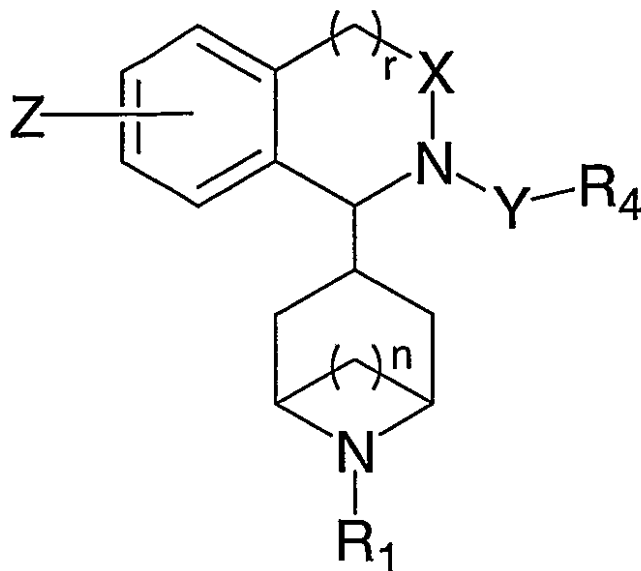
(54) 【発明の名称】 肥満および関連障害の処置のための選択的MCHレセプターアンタゴニストとしてのピアリアル
 テトラヒドロイソキノリンピペリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式：

【化 1】



式 1

により表される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、あるいはこれらのラセミ混合物であって、ここで

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、カルボニル、 $-\text{CHCH}_3$ または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ であり；

Yは、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ または $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p-$ であり；

Zは、アリール、ヘテロアリール、 R^6 置換型アリールまたは R^6 置換型ヘテロアリールであり；

nは、0、2または3であり、そしてnが0のとき、該窒素に隣接する2つの炭素の間を連結する結合は存在せず；

pは、1、2または3であり；

qは、1、2、3、4、5または6であり；

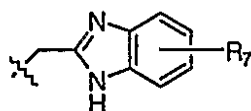
rは、0または1であり、そしてrが0のとき、Xは、その芳香族環に直接連結され；

R^1 は、水素、-アシル、-アルキル、-シクロアルキル、シクロアルキルで置換された-アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、シクロアルキルアルキル、-シクロアルキル環上で R^{10} で置換されたシクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたは $-\text{CF}_3$ であり；

R^2 および R^3 は、同じであっても異なってもよく、各々独立して、水素、アルコキシまたはアルキルであるか；あるいは R^2 および R^3 は一緒になって、炭素と結合して、3員環～7員環を形成し；

R^4 は、アリール、ヘテロアリール、 R^7 置換型アリールもしくは R^7 置換型ヘテロアリールであるか、または一緒になった $\text{Y}-\text{R}^4$ は、

【化 2】

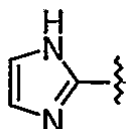


であり；

R^5 は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R^6 は、1～5個の置換基であり、各 R^6 は、同じであっても異なってもよく、各々は独立して、 $-OH$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-アルキル$ 、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHO$ 、 $-C=NOR^8$ 、

【化3】



10

、 $-(CR^8R^8)_qNC(O)R^{11}$ 、 $-(CR^8R^8)_qNS(O_2)R^{12}$ および $-(CR^8R^8)_qNR^8R^9$ から選択され、ここで該 R^8 基は、独立して選択され；

R^7 は、1～5個の置換基であり、各 R^7 は、同じであっても異なってもよく、各々は独立して、水素、 $-OH$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-アルキル$ 、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CF_3$ 、 $-アルキレンNR^8R^9$ 、 $-CHO$ 、 $-C=NOR^8$ および $-NR^8C(O)R^5$ から選択されるか、または 2つの隣接する R^7 基は、2つのO原子と一緒に、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基、 $-(CR^8R^8)_qNR^8R^9$ 、 $-(CR^8R^8)_qNC(O)R^{11}$ および $-(CR^8R^8)_qNS(O_2)R^{12}$ を形成し得、ここで該 R^8 基は、独立して選択され；

20

R^8 は、水素または $-アルキル$ であり；

R^9 は、水素、 $-アルキル$ 、 $-アリール$ または $-ヘテロアリール$ であり；

R^{10} は、 $-OH$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^5$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^5$ 、 $-NR^8C(O)OR^5$ 、 $-C(O)OH$ または $-C(O)OR^5$ であり；

R^{11} は、アルキル、アリール、アルコキシまたは $-NR^8R^9$ であり；そして

30

R^{12} は、アルキル、アリールまたは $-NR^8R^9$ である、

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、あるいはこれらのラセミ混合物。

【請求項2】

X は、 $-CH_2$ 、 $-CHCH_3$ または $-C(CH_3)_2$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Y は、 $-(CR^2R^3)_pC(O)NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)(CR^2R^3)_pNH-$ または $-C(O)C(O)NH-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

40

Z はアリール、ヘテロアリールまたは R^6 置換型アリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

n は0であり、前記窒素に隣接する2つの炭素の間を連結する結合は存在しない、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

p は1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

q は、1、2または3である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

50

r は 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ は水素、- アシル、- アルキル、- シクロアルキル、シクロアルキルで置換された - アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、- C(O)R⁵、- C(O)OR⁸、- C(O)NR⁸R⁹、- S(O₂)R⁵、- S(O₂)NR⁸R⁹、前記 - シクロアルキル環上で R¹⁰ で置換されたシクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

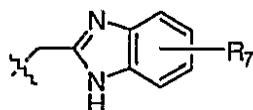
R² および R³ は、同じであっても異なってもよく、各々独立して、水素、アルコキシまたはアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R⁴ はアリール、R⁷ 置換型アリールもしくは R⁷ 置換型ヘテロアリールであるか、または一緒になった Y - R⁴ は、

【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

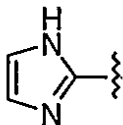
20

R⁵ はアルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロアラルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁶ は、1 個の置換基であり、かつ - OH、- アルコキシ、- OCF₃、- CN、- アルキル、ハロゲン、- NR⁸R⁹、- CONR⁸R⁹、- NR⁸S(O₂)R⁶、- S(O₂)NR⁸R⁹、- S(O₂)R⁵、- COR⁵、- C(O)OR⁸、- CF₃、- CHO、- C=NOR⁸、

【化 5】



30

および - (CR⁸R⁸)_qNR⁸R⁹ から独立して選択され、ここで該 R⁸ 基は、独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R⁷ は 1 または 2 個の置換基であり、各 R⁷ は、同じであっても異なってもよく、各々、水素、- OH、- アルコキシ、- OCF₃、- CN、- アルキル、ハロゲン、- NR⁸R⁹、- CONR⁸R⁹、- NR⁸S(O₂)R⁶、- S(O₂)NR⁸R⁹、- S(O₂)R⁵、- COR⁵、- C(O)OR⁸、- CF₃、- アルキレンNR⁸R⁹、- CHO、- C=NOR⁸ および - NR⁸C(O)R⁵ から独立して選択されるか、または 2 つの隣接する R⁷ 基は、一緒に結合して、メチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基、- (CR⁸R⁸)_qNR⁸R⁹、- (CR⁸R⁸)_qNC(O)R¹¹ および - (CR⁸R⁸)_qNS(O₂)R¹² を形成し得、ここで該 R⁸ 基は、独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 15】

R⁸ は - アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁹ は、水素または - アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

50

R^{10} は、 $-OH$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-C(O)OH$ または $-C(O)OR^5$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{11} はアルキル、アリールまたはアルコキシである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{12} はアルキルまたはアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

Z はシアノフェニルまたはピリジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

Z はシアノ-3-フェニルである、請求項 20 に記載の化合物。

10

【請求項 22】

Z はピリジン-3-イルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

Z はピリジン-4-イルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^4 は 3, 5-ジクロロフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

R^1 は、 $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-アラルキル$ 、 $-ヘテロアラルキル$ または $-ヘテロシクリル$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

20

X は $-S(O_2)-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

Y は $-C(R^2R^3)C(O)NH-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

R^2 および R^3 は、水素、アルキルまたはアルコキシであり；n は 0 であり；そして r は 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 29】

R^2 および R^3 は水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで：

30

X はカルボニルであり；

Y は $-C(R^2R^3)C(O)NH-$ であり；

R^2 および R^3 は水素、アルキルまたはアルコキシであり；

n は 0 であり；そして

r は 0 である、

化合物。

【請求項 31】

R^2 および R^3 は水素である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

X は $-CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 33】

R^1 は、水素、 $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ 、 $-シクロアルキル$ で置換された $-アルキル$ 、 R^{10} で置換された $-アルキル$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ または $-C(O)OR^8$ であり；

R^2 および R^3 は、水素、アルキルまたはアルコキシであり；

n は 0 であり；

r は 1 であり；そして

Z は、アリールまたは R^6 置換型アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

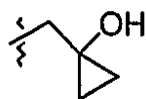
【請求項 34】

50

請求項 2 4 に記載の化合物であって、ここで：

R^1 は、水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、シクロペンチル、プロピル、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、イソプロピル、シクロプロピルメチル、ヘテロアリールまたは

【化 6】



であり、

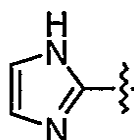
10

R^2 および R^3 は水素であり；

Z は R^6 置換型アリールであり；

R^6 は 1 ~ 5 個の置換基であり、各々は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、

【化 7】



20

からなる群より独立して選択され、そして

R^7 は、2 個の置換基であり、該 2 個の置換基は同じであっても異なってもよく、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ から独立して選択される、化合物。

【請求項 3 5】

R^6 は単一の置換基を表す、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

Z は単環式アリール基であり、 R^6 は、式 1 に示される芳香族位置に対する結合点に対して、Z のメタ位に存在する、請求項 3 5 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

30

R^6 は $-CN$ である、請求項 3 6 に記載の化合物。

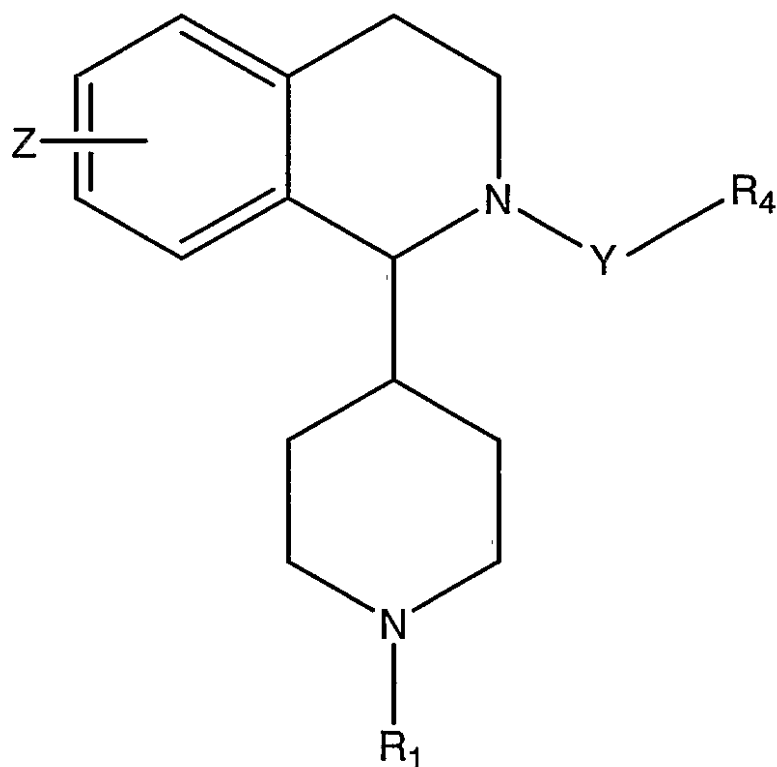
【請求項 3 8】

R^1 は、水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、シクロペンチル、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、イソプロピルまたはシクロプロピルメチルである、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

以下の構造式：

【化 8】



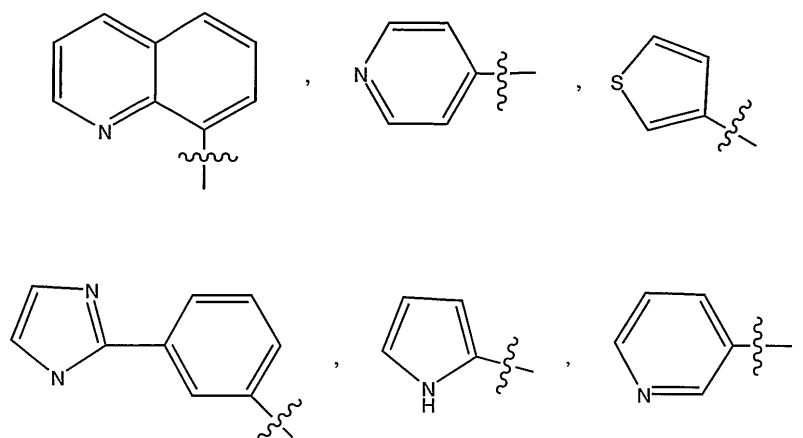
式 2

を有する、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで

Y は - (C R² R³)_p C (O) N H - であり ;

Z はフェニル、

【化 9】

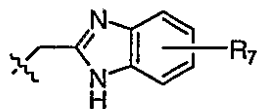


, または

シアノ、フルオロ、クロロ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ホルミルもしくはカルボキシ基で置換された前述の基のいずれかであるか、あるいは Z は 2, 5 - ジクロロフェニル基であり ;

R¹ は、シクロペンチル、メチル、ベンジル、水素、5 - ヒドロキシ - n - ペンチル、シクロヘプチル、N - メチルピペリデン - 4 - イル、4 - オキサシクロヘキシル、3 - チアシクロペンチル、フラン - 3 - イルメチル、2 - メトキシベンジル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、3 - フェニルプロピル、イソプロピル、シクロヘキシル、シクロペンチルカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、アセチル、メチルスルホニル、ジメチル

アミノスルホニル、チアゾール - 2 - イルメチルまたはエチルスルホニルであり；そして
 R^4 は、アリール、ヘテロアリール、 R^7 置換型アリールもしくは R^7 置換型ヘテロアリールであるか、または一緒になった $Y - R^4$ は、
 【化 10】

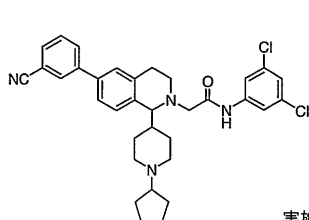


であり、ここで R^7 は、存在するかまたは存在せず、そして存在する場合、独立して水素、クロロまたはフルオロである、
 化合物。

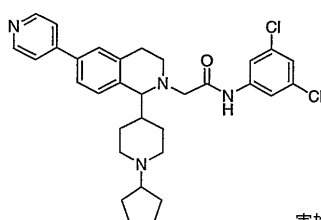
【請求項 40】

以下：

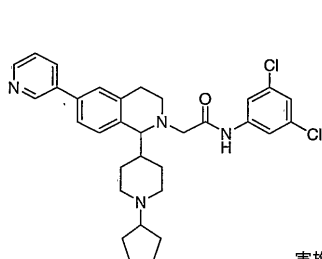
【化 11】



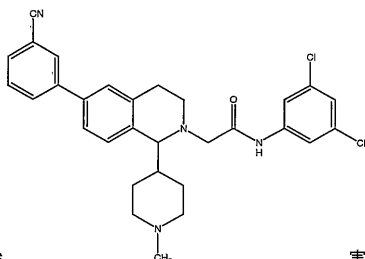
実施例 1



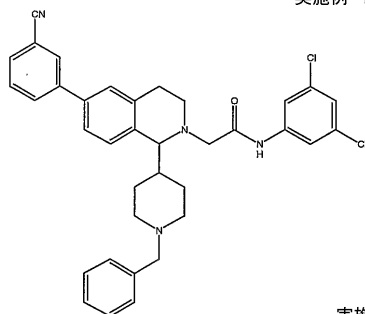
実施例 12



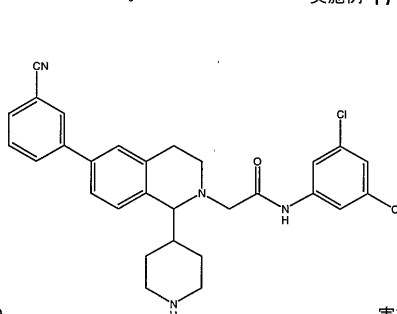
実施例 16



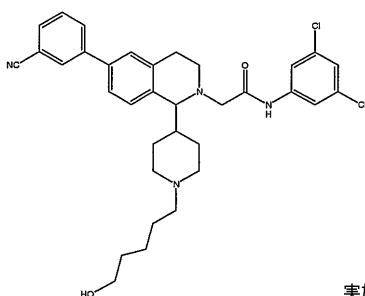
実施例 17



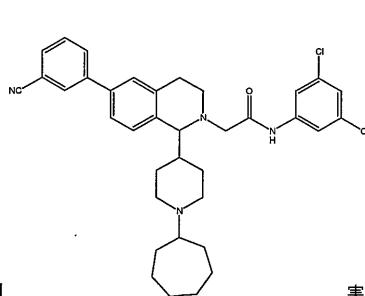
実施例 19



実施例 20

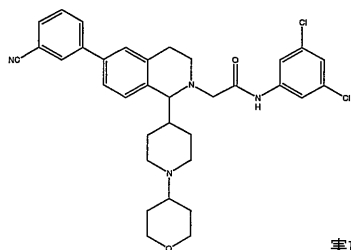


実施例 21

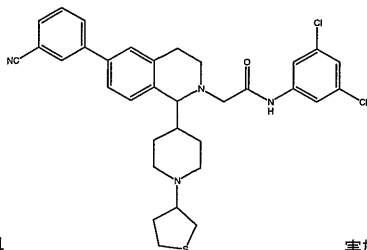


実施例 22

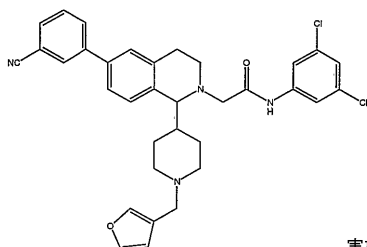
【化 1 2】



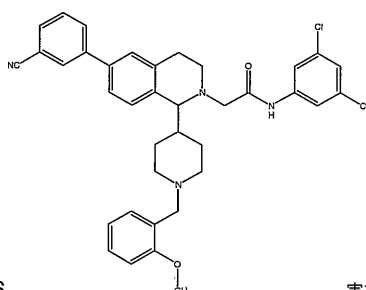
実施例 24



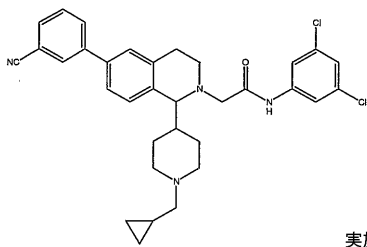
実施例 25



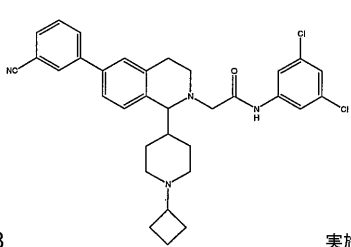
実施例 26



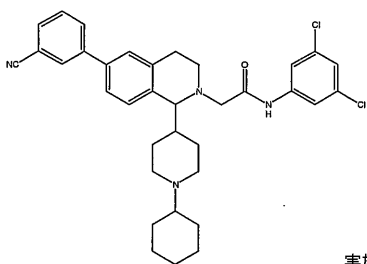
実施例 27



実施例 28



実施例 29



実施例 32

からなる群より選択される、化合物。

【請求項 4 1】

治療有効量の少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の化合物を含む、肥満、過食症または糖尿病を処置するための組成物。

【請求項 4 2】

治療有効量の少なくとも 1 種の請求項 3 9 に記載の化合物を含む、肥満、過食症または糖尿病を処置するための組成物。

【請求項 4 3】

治療有効量の少なくとも 1 種の請求項 4 0 に記載の化合物を含む、肥満、過食症または糖尿病を処置するための組成物。

【請求項 4 4】

前記組成物が過食症を処置するために用いられる、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記組成物が肥満を処置するために用いられる、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

ⅠⅠ型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症または高血圧症を処置するための組成物であ

10

20

30

40

50

って、該組成物は、治療有効量の少なくとも１種の請求項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む、組成物。

【請求項４７】

ⅠⅠ型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症または高血圧症を処置するための組成物であって、該組成物は、治療有効量の少なくとも１種の請求項３９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む、組成物。

【請求項４８】

過食症を処置するための組成物であって、該組成物は、ある量の第１の化合物および第２の化合物を含み、

該第１の化合物は、請求項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り、

該第２の化合物は、₃アゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤、食欲抑制剤およびNPYアンタゴニストからなる群より選択される抗肥満剤および／または食欲抑制剤であり；

ここで該第１の化合物および該第２の化合物の量は、治療効果を生じる、組成物。

【請求項４９】

過食症を処置するための組成物であって、該組成物は、ある量の第１の化合物および第２の化合物を含み、

該第１の化合物は、請求項３９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り、

該第２の化合物は、₃アゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤、食欲抑制剤およびNPYアンタゴニストからなる群より選択される抗肥満剤および／または食欲抑制剤であり；

ここで該第１の化合物および該第２の化合物の量は、治療効果を生じる、組成物。

【請求項５０】

治療有効量の、以下：

第１の化合物；

第２の化合物；ならびに

薬学的に受容可能なキャリア、

を含む薬学的組成物であって、

該第１の化合物は、請求項１に記載の化合物、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り；

該第２の化合物は、₃アゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤、食欲抑制剤およびNPYアンタゴニストからなる群より選択される抗肥満剤および／または食欲抑制剤である、薬学的組成物。

【請求項５１】

治療有効量の以下：

第１の化合物；

第２の化合物；ならびに

薬学的に受容可能なキャリア、

を含む薬学的組成物であって、

該第１の化合物は、請求項３９に記載の化合物、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り；

該第２の化合物は、₃アゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤、食欲抑制剤およびNPYアンタゴニストからなる群より選択される抗肥満剤および／または食欲抑制剤である、薬学的組成物。

【請求項５２】

治療有効量の以下：

第１の化合物；

第２の化合物；ならびに

10

20

30

40

50

薬学的に受容可能なキャリア、
を含む薬学的組成物であって、

該第 1 の化合物は、請求項 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り；

該第 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 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、トログリタゾン、ロサグリタゾン、ピオグリタゾン、GW - 1929、スルホニルウレア、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、
薬学的組成物。

10

【請求項 53】

治療有効量の、以下：

第 1 の化合物；

第 2 の化合物；ならびに

薬学的に受容可能なキャリア、
を含む薬学的組成物であって、

該第 1 の化合物は、請求項 39 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り；

該第 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 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、トログリタゾン、ロサグリタゾン、ピオグリタゾン、GW - 1929、スルホニルウレア、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、
薬学的組成物。

20

【請求項 54】

治療有効量の少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含む、薬学的組成物。

【請求項 55】

治療有効量の少なくとも 1 種の請求項 39 に記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含む、薬学的組成物。

30

【請求項 56】

治療有効量の少なくとも 1 種の請求項 40 に記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含む、薬学的組成物。

【請求項 57】

肥満、過食症または糖尿病を処置する医薬を製造するための、少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 58】

肥満、過食症または糖尿病を処置する医薬を製造するための、少なくとも 1 種の請求項 39 に記載の化合物の使用。

40

【請求項 59】

肥満、過食症または糖尿病を処置する医薬を製造するための、少なくとも 1 種の請求項 40 に記載の化合物の使用。

【請求項 60】

前記医薬が過食症を処置するために用いられる、請求項 59 に記載の使用。

【請求項 61】

前記医薬が肥満を処置するために用いられる、請求項 59 に記載の使用。

【請求項 62】

II 型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症または高血圧症を処置する医薬を製造するた

50

めの、少なくとも1種の請求項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の使用。

【請求項63】

II型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症または高血圧症を処置する医薬を製造するための、少なくとも1種の請求項39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の使用。

【請求項64】

過食症を処置する医薬を製造するための、第1の化合物および第2の化合物の使用であって、

該第1の化合物は、請求項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り、

該第2の化合物は、₃アゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤、食欲抑制剤およびNPYアンタゴニストからなる群より選択される抗肥満剤および/または食欲抑制剤である、使用。

【請求項65】

過食症を処置する医薬を製造するための、第1の化合物および第2の化合物の使用であって、

該第1の化合物は、請求項39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り、

該第2の化合物は、₃アゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤、食欲抑制剤およびNPYアンタゴニストからなる群より選択される抗肥満剤および/または食欲抑制剤である、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(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けるメラニン凝集ホルモン(MCH)のアンタゴニストおよびそれらの使用、MCHレセプターモジュレーター活性を有する新規な化合物、1種以上のこのようなモジュレーターを含む薬学的組成物、このようなモジュレーターを調製する方法、およびこのようなモジュレーターを使用して、肥満、糖尿病および関連障害を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

MCH(環式ペプチド)は、硬骨魚類において10年以上前に初めて発見された。このMCHペプチドは、色の変化を調節するようである。より最近では、MCHは、哺乳動物における摂食行動のレギュレーターとしてのその正の役割について研究の対象であった。Shimadaら, Nature, Vol. 396(17 Dec. 1998), pp. 670-673により報告されるように、MCH欠損マウスは、摂食不足(hypophagia)(摂食の低下)に起因して体重の減少およびやせを有した。彼らの知見に鑑みて、MCHのアンタゴニストは、肥満の処置に有効であり得ることが示唆された。米国特許第5,908,830号は、代謝率増加剤(metabolic rate increasing agent)および摂食行動改変剤の投与を包含する(後者の例は、MCHアンタゴニストである)、糖尿病または肥満の処置のための組み合わせ療法を開示する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0003】

一実施形態において、本発明は、MCHアンタゴニスト活性を有する新規な化合物を提供する。これらの化合物は、構造式1:

10

20

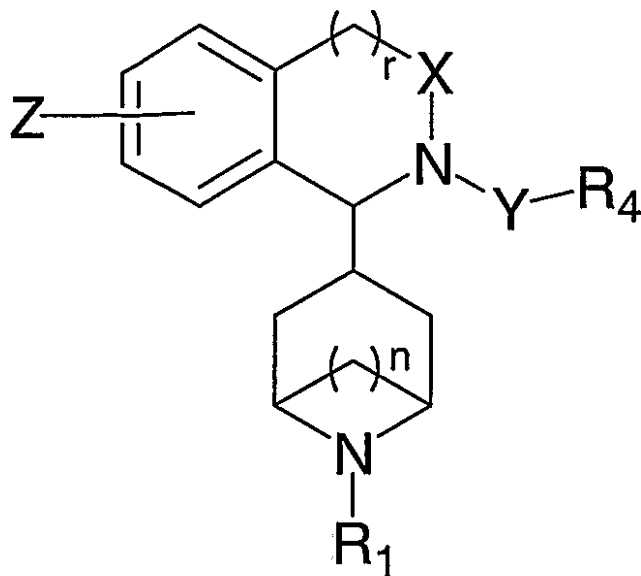
30

40

50

【 0 0 0 4 】

【 化 1 3 】



式 1

、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、異性体またはラセミ混合物によって表され、ここで

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、カルボニル、 $-\text{CHCH}_3$ または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ であり；

Yは、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ または $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^2\text{R}^3)_p-$ であり；

Zは、アリール、ヘテロアリール、 R^6 置換型アリールまたは R^6 置換型ヘテロアリールであり；

nは、0、2または3であり、そしてnが0のとき、その窒素に隣接する2つの炭素の間を連結する結合は存在せず；

pは、1、2または3であり；

qは、1、2、3、4、5または6であり；

rは、0または1であり、そしてrが0のとき、Xは、その芳香族環に直接連結され；

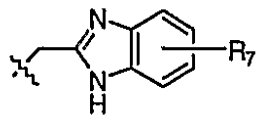
R^1 は、水素、-アシル、-アルキル、-シクロアルキル、シクロアルキルで置換された-アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^8\text{R}^9$ 、シクロアルキルアルキル、上記-シクロアルキル環上の R^{10} で置換されたシクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたは $-\text{CF}_3$ であり；

R^2 および R^3 は、同じであっても異なってもよく、各々独立して、水素、アルコキシまたはアルキルであるか；あるいは R^2 および R^3 は一緒になって、炭素と結合して、3員環～7員環を形成し；

R^4 は、アリール、ヘテロアリール、 R^7 置換型アリールもしくは R^7 置換型ヘテロアリールであるか、または一緒になった $\text{Y}-\text{R}^4$ は、

【 0 0 0 5 】

【化 1 4】



であり；

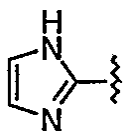
R^5 は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R^6 は、1～5個の置換基であり、各 R^6 は、同じであっても異なってもよく、各々は独立して、 $-OH$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-アルキル$ 、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHO$ 、 $-C=NOR^8$

10

【0006】

【化 1 5】



、 $-(CR^8R^8)_qNCOR^{11}$ 、 $-(CR^8R^8)_qNS(O_2)R^{12}$ および $-(CR^8R^8)_qNR^8R^9$ から選択され、ここで該 R^8 基は、独立して選択され；

20

R^7 は、1～5個の置換基であり、各 R^7 は、同じであっても異なってもよく、各々は独立して、水素、 $-OH$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-アルキル$ 、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CF_3$ 、 $-アルキレンNR^8R^9$ 、 $-CHO$ 、 $-C=NOR^8$ および $-NR^8C(O)R^5$ から選択されるか、または2つの隣接する R^7 基は、2つのO原子と一緒に、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基、 $-(CR^8R^8)_qNR^8R^9$ 、 $-(CR^8R^8)_qNC(O)R^{11}$ および $-(CR^8R^8)_qNS(O_2)R^{12}$ を形成し得、ここでその R^8 基は、独立して選択され；

30

R^8 は、水素または $-アルキル$ であり；

R^9 は、水素、 $-アルキル$ 、 $-アリール$ または $-ヘテロアリール$ であり；

R^{10} は、 $-OH$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^5$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^5$ 、 $-NR^8C(O)OR^5$ 、 $-C(O)OH$ または $-C(O)OR^5$ であり；

R^{11} は、アルキル、アリール、アルコキシまたは $-NR^8R^9$ であり；そして

R^{12} は、アルキル、アリールまたは $-NR^8R^9$ である。

【0007】

さらに、上記アリール、ヘテロアリール、アシル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシおよびアルキレン部分は、非置換であってもよいし、必要に応じて、独立して、本明細書上記に記載される1個以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0008】

本発明はまた、代謝障害（例えば、肥満）および摂食障害（例えば、過食症）の処置のための薬学的組成物に関する。一局面において、本発明はまた、肥満処置有効量の式1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和物、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、肥満の処置のための薬学的組成物に関する。

【0009】

（発明の詳細な説明）

一実施形態において、本発明は、構造式Iによって表されるMCHレセプターアンタゴ

50

ニスト、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、それらの異性体もしくはラセミ混合物を開示し、ここでその種々の部分は、上記に記載される。

【0010】

式1の化合物の好ましい実施形態において、Xは、 $-CH_2$ 、 $-CHCH_3$ または $-C(CH_3)_2$ である。

【0011】

別の好ましい実施形態において、Yは、 $-(CR^2R^3)_pC(O)NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)(CR^2R^3)_pNH-$ または $-C(O)C(O)NH-$ である。

【0012】

別の好ましい実施形態において、Zはアリール、ヘテロアリールまたは R^6 置換型アリールである。 10

【0013】

別の好ましい実施形態において、nが0である場合、その窒素に隣接する2つの炭素の間を連結する結合は存在しない。

【0014】

別の好ましい実施形態において、pは1である。

【0015】

別の好ましい実施形態において、qは1、2または3である。

【0016】

別の好ましい実施形態において、rは1である。 20

【0017】

別の好ましい実施形態において、 R^1 は、水素、-アシル、-アルキル、-シクロアルキル、シクロアルキルで置換された-アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、上記-シクロアルキル環上の R^{10} で置換されたシクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。

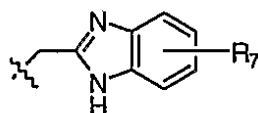
別の好ましい実施形態において、 R^2 および R^3 は、同じであっても異なってもよく、各々独立して、水素、アルコキシまたはアルキルである。

【0018】

別の好ましい実施形態において、 R^4 は、アリール、 R^7 置換型アリールもしくは R^7 置換型ヘテロアリールであるか、または一緒になったY- R^4 は、以下： 30

【0019】

【化16】



である。

【0020】

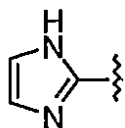
別の好ましい実施形態において、Rは、アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロアラルキルである。 40

【0021】

別の好ましい実施形態において、 R^6 は1個の置換基であり、独立して、 $-OH$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-アルキル$ 、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-NR^8S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^8R^9$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHO$ 、 $-C=NOR^8$ 、

【0022】

【化 17】



および

- (CR⁸R⁸)_qNR⁸R⁹ から独立して選択され、ここで R⁸ 基は、独立して選択される。

【0023】

別の好ましい実施形態において、R⁷ は 1 または 2 個の置換基であり、各 R⁷ は、同じであっても異なってもよく、各々、水素、-OH、-アルコキシ、-OCF₃、-CN、-アルキル、ハロゲン、-NR⁸R⁹、-CONR⁸R⁹、-NR⁸S(O₂)R⁶、-S(O₂)NR⁸R⁹、-S(O₂)R⁵、-COR⁵、-C(O)OR⁸、-CF₃、-アルキレンNR⁸R⁹、-CHO、-C=NOR⁸ および -NR⁸C(O)R⁵ から独立して選択されるか、または 2 つの隣接する R⁷ 基は、一緒に結合して、メチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基、-(CR⁸R⁸)_qNR⁸R⁹、-(CR⁸R⁸)_qNC(O)R¹¹ および -(CR⁸R⁸)_qNS(O₂)R¹² を形成し得、ここで上記 R⁸ 基は、独立して選択される。

10

【0024】

別の好ましい実施形態において、R⁸ は -アルキルである。

20

【0025】

別の好ましい実施形態において、R⁹ は、水素または -アルキルである。

【0026】

別の好ましい実施形態において、R¹⁰ は、-OH、-アルコキシ、-C(O)OH または -C(O)OR⁵ である。

【0027】

別の好ましい実施形態において、R¹¹ はアルキル、アリアルまたはアルコキシである。

【0028】

別の好ましい実施形態において、R¹² はアルキルまたはアリアルである。

30

【0029】

上記式 1 のさらに好ましい実施形態において：Z はシアノフェニルまたはピリジニル（例えば、シアノ-3-フェニル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルである。さらに好ましい実施形態は、R⁴ が 3, 5-ジクロロフェニルである、式 1 によって示される実施形態を包含する。R¹ が、-アルキル、-シクロアルキル、-アラルキル、-ヘテロアラルキルおよび-ヘテロシクリルである、式 1 によって示される化合物もまた、好ましい。

【0030】

上記式 1 のなおさらに好ましい実施形態は、X が -S(O₂)- または X が -CH₂ である化合物を包含する。

40

【0031】

式 1 の他の好ましい実施形態において、Y は -C(R²R³)C(O)NH- である。式 1 の化合物のなお他の好ましい実施形態は、R² および R³ が、水素、アルキルまたはアルコキシであり；n は 0 であり；そして r は 0 である化合物；ならびに R² および R³ は水素である化合物である。

【0032】

好ましい実施形態はさらに、X がカルボニルであり；Y が -C(R²R³)C(O)NH- であり、R² および R³ が水素であり得る（が、代わりにアルキルまたはアルコキシであり得る）；n は 0 であり；そして r は 0 である、式 1 によって表される実施形態を包含する。

50

【 0 0 3 3 】

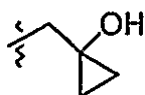
好ましい化合物はまた、 R^1 が、水素、-アルキル、-シクロアルキル、-シクロアルキルで置換された-アルキル、 R^{10} で置換された-アルキル、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ または $-C(O)OR^8$ であり； R^2 および R^3 は、水素、アルキルまたはアルコキシであり； n は 0 であり； r は 1 であり；そして Z は、アリールまたは R^6 置換型アリールである化合物であり、最も好ましくは、 R^6 が 1 個の置換基である化合物である。

【 0 0 3 4 】

多くの好ましい場合において、 R^4 は、3,5-ジクロロフェニルであり、 R^1 は、水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、シクロペンチル、プロピル、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、イソプロピル、シクロプロピルメチル、ヘテロアリールまたは

【 0 0 3 5 】

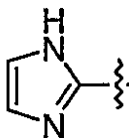
【 化 1 8 】



であり； R_2 および R_3 は水素であり； Z は R^6 置換型アリールであり； R^6 は 1 ~ 5 個の置換基であり、各々は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-S(O_2)R^5$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-COR^5$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、

【 0 0 3 6 】

【 化 1 9 】



からなる群より独立して選択され；そして R^7 は、2 つの置換基であり、その 2 つの置換基は同じであっても異なってもよく、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ から独立して選択される。

【 0 0 3 7 】

1 つのクラスの好ましい化合物は、 Z が単環式アリール基であり、単一の R^6 置換基は、式 1 に示される芳香族位置に対する結合点に対してメタ位にある。

【 0 0 3 8 】

好ましい化合物の別のクラスにおいて、 Z は単環式アリール基であり、 R^6 は $-CN$ である。

【 0 0 3 9 】

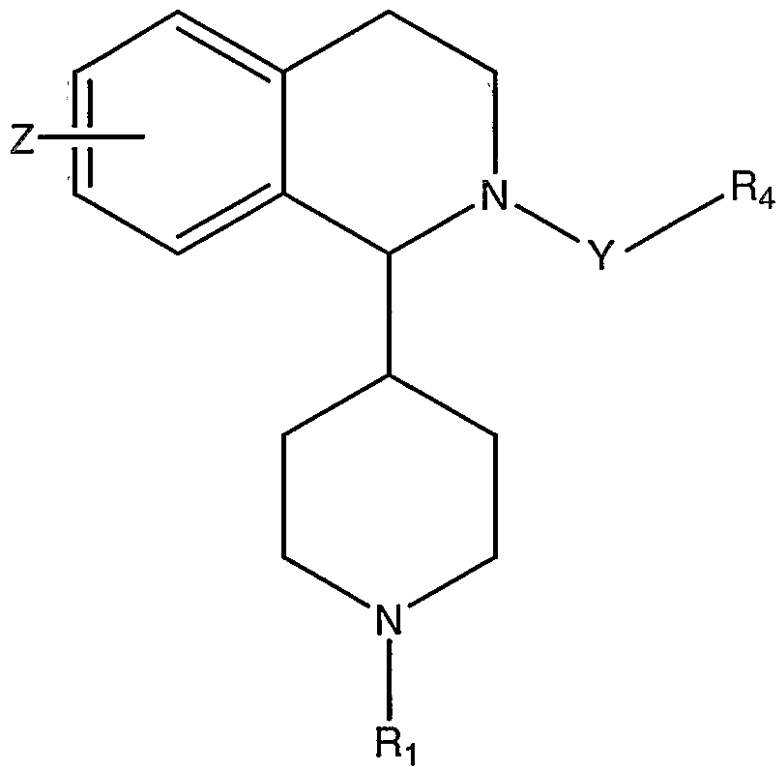
好ましい化合物のなお別のクラスにおいて、 Z は単環式アリール基であり、 R^6 は $-CN$ であり、 R^1 は、水素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、シクロペンチル、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、イソプロピルまたはシクロプロピルメチルである。

【 0 0 4 0 】

式 1 の好ましい化合物のなおさらなる他のクラスは、以下の構造：

【 0 0 4 1 】

【化 2 0】



式 2

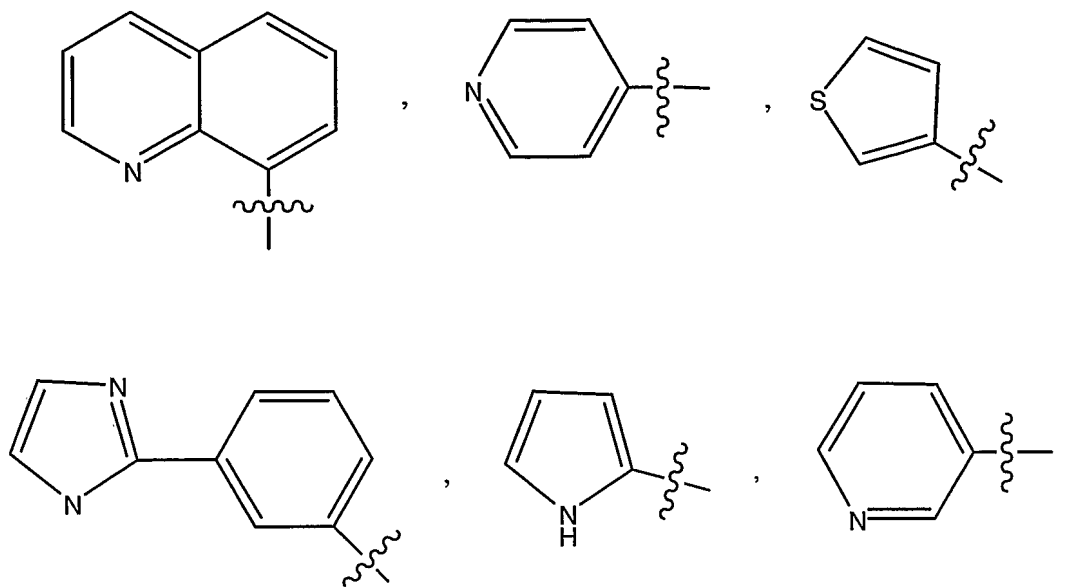
を有し、ここで、

Yは $-(CR_2R_3)_pC(O)NH-$ であり；

Zはフェニル、

【0042】

【化 2 1】



または

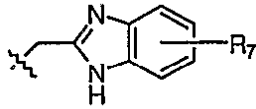
シアノ、フルオロ、クロロ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ホルミルもしくはカルボキシ基で置換された前述の基のいずれかであるか、あるいはZは2,5-ジクロロフェニル基であり；

R¹ は、シクロペンチル、メチル、ベンジル、水素、5 - ヒドロキシ - n - ペンチル、シクロヘプチル、N - メチルピペリデン - 4 - イル、4 - オキサシクロヘキシル、3 - チアシクロペンチル、フラン - 3 - イルメチル、2 - メトキシベンジル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、3 - フェニルプロピル、イソプロピル、シクロヘキシル、シクロペンチルカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、アセチル、メチルスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、チアゾール - 2 - イルメチルまたはエチルスルホニルであり；そして

R⁴ は、アリール、ヘテロアリール、R⁷ 置換型アリールもしくは R⁷ 置換型ヘテロアリールであるか、または一緒になった Y - R⁴ は、

【 0 0 4 3 】

【 化 2 2 】



10

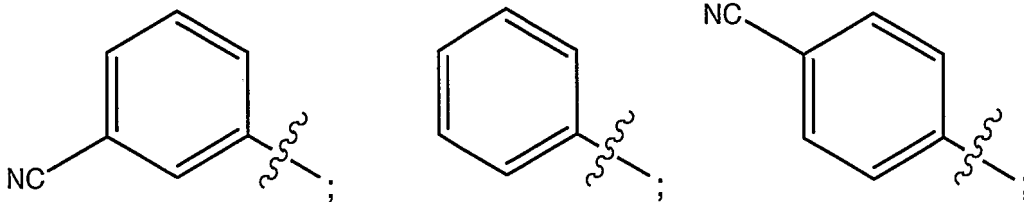
であり、ここで R⁷ は、存在するかまたは存在せず、そして存在する場合、独立して水素、クロロまたはフルオロである。

【 0 0 4 4 】

Z は、以下の基から適切に選択される：

【 0 0 4 5 】

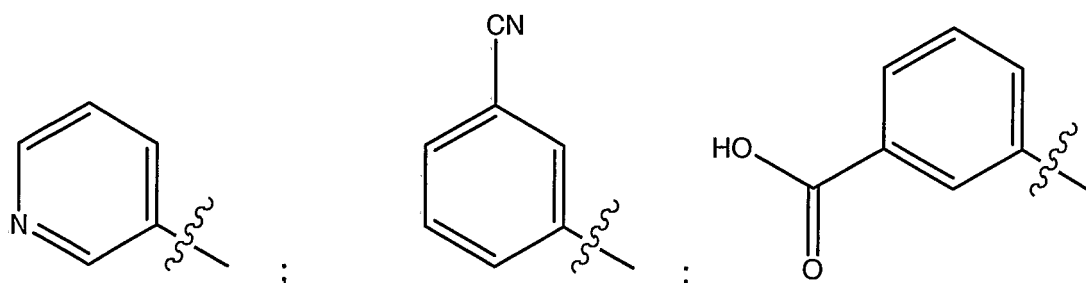
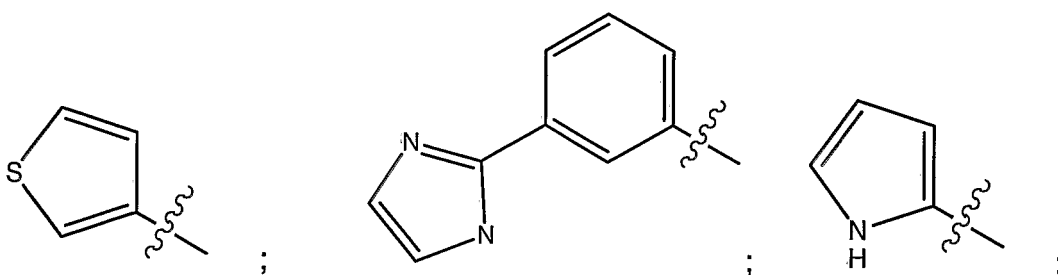
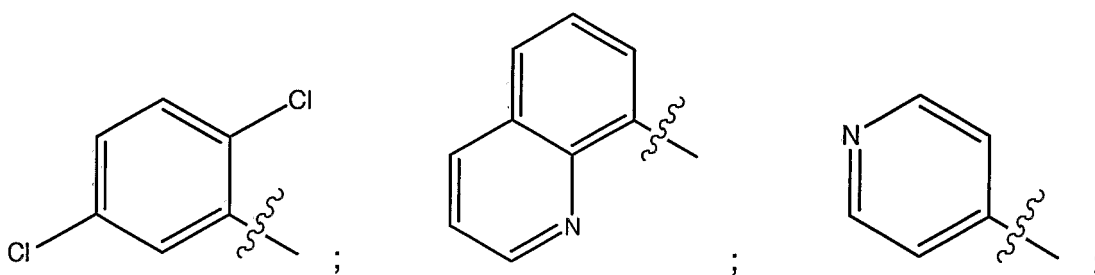
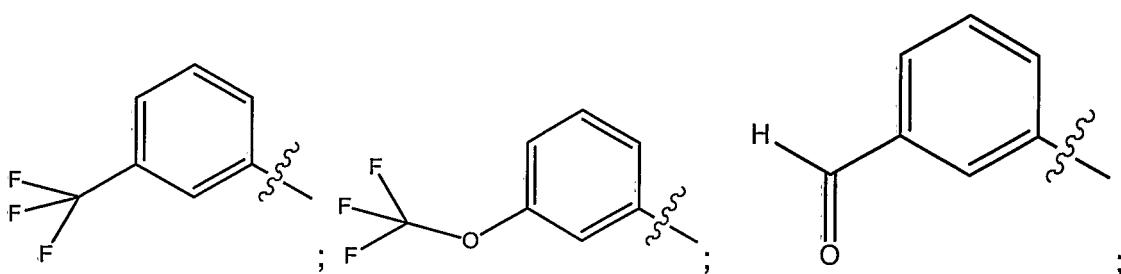
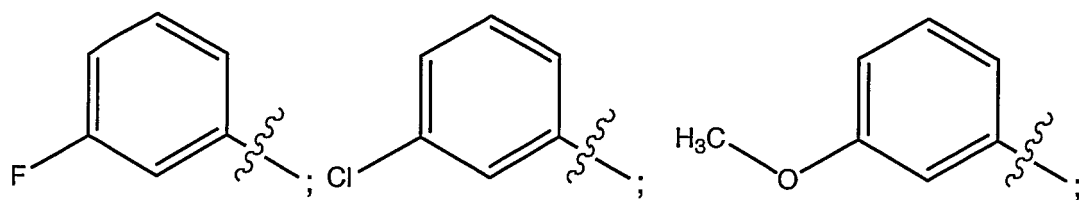
【 化 2 3 】



20

【 0 0 4 6 】

【化 2 4】



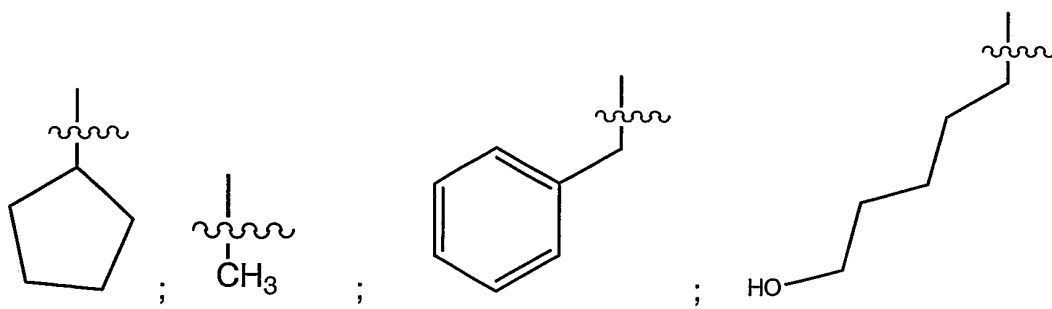
。

【 0 0 4 7 】

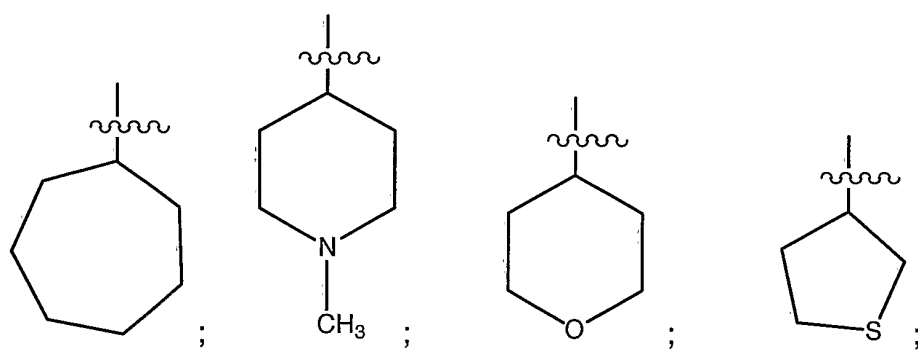
R¹ は、以下の基から適切に選択される：

【 0 0 4 8 】

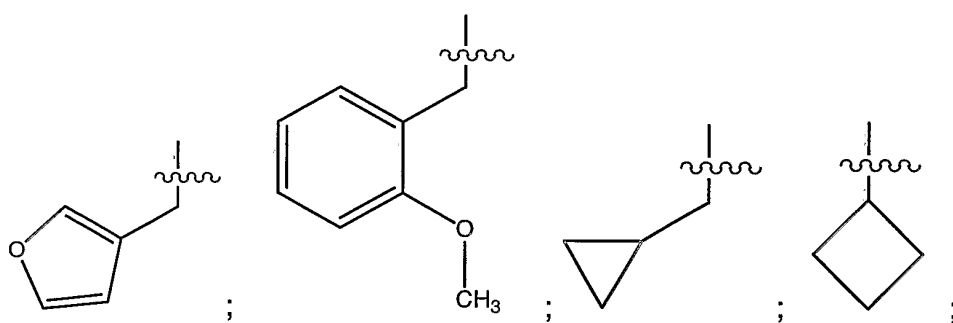
【化 2 5】



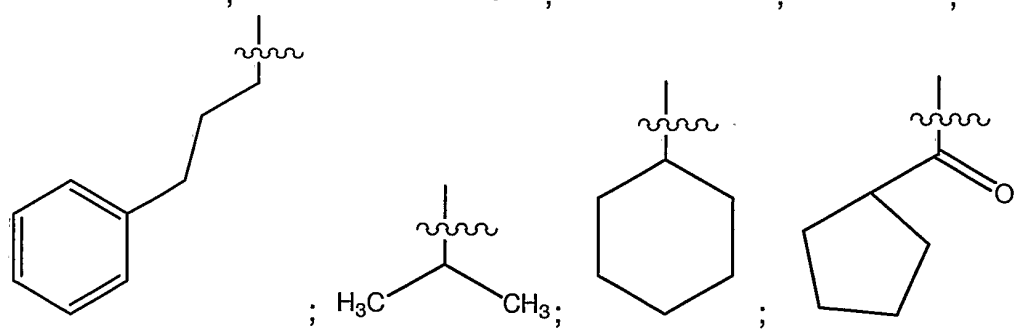
10



20



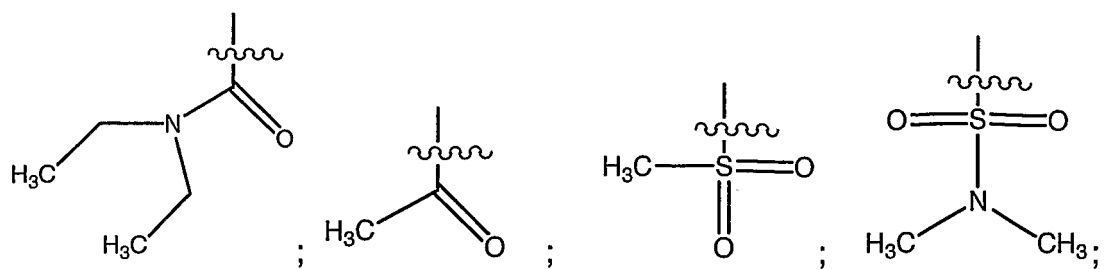
30



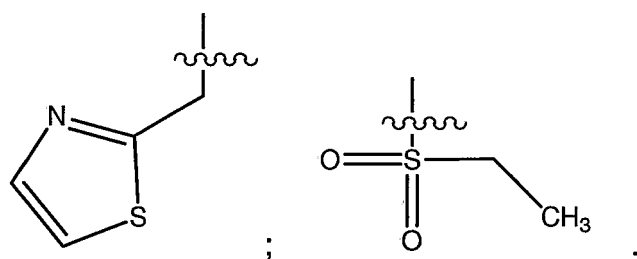
40

【 0 0 4 9 】

【化 2 6】



10



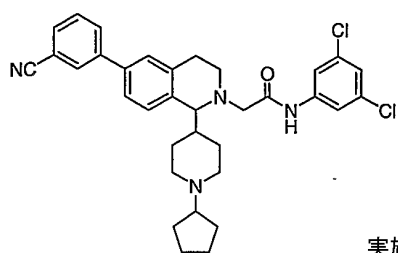
20

【 0 0 5 0】

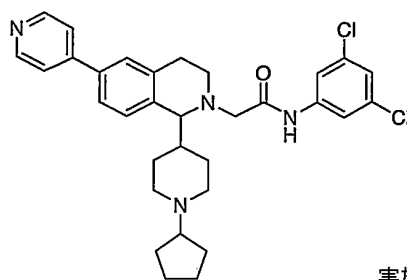
式 1 の好ましい化合物としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 0 5 1】

【化 2 7】

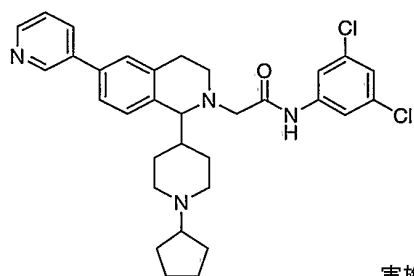


実施例 1

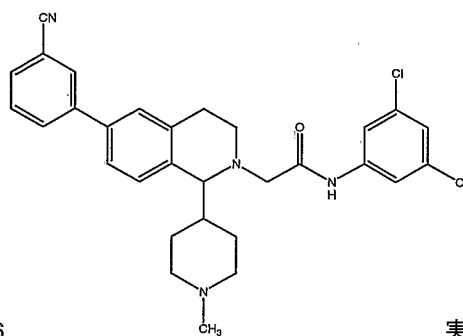


実施例 12

10

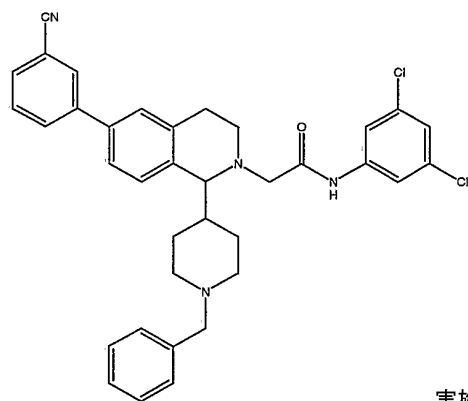


実施例 16

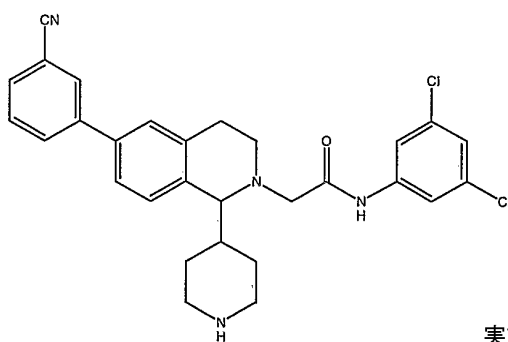


実施例 17

20

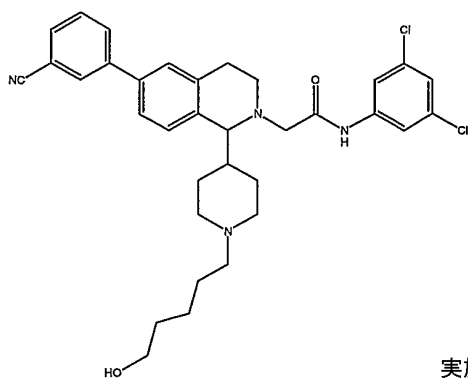


実施例 19

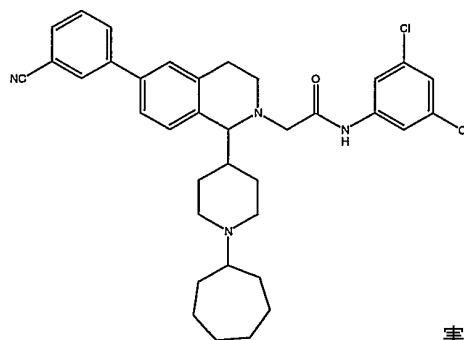


実施例 20

30



実施例 21

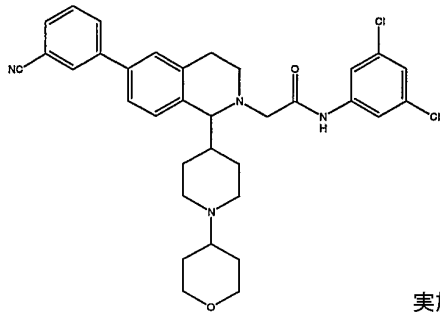


実施例 22

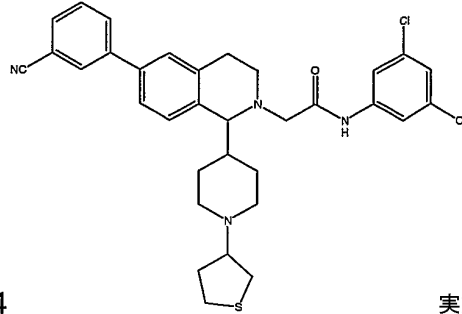
40

【 0 0 5 2 】

【化 28】

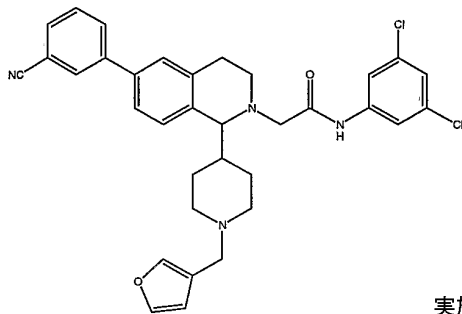


実施例 24

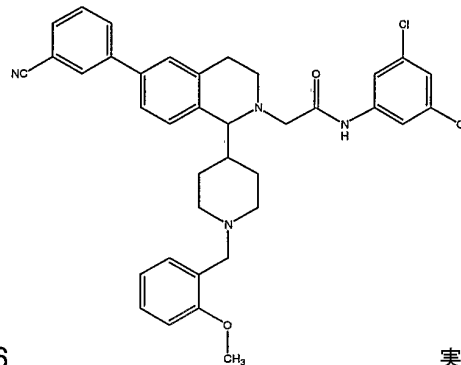


実施例 25

10

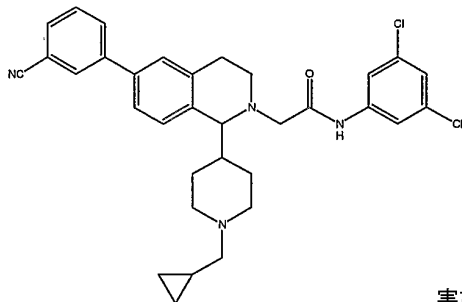


実施例 26

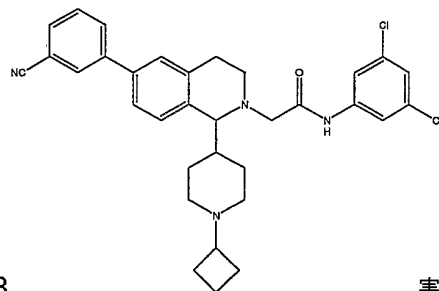


実施例 27

20

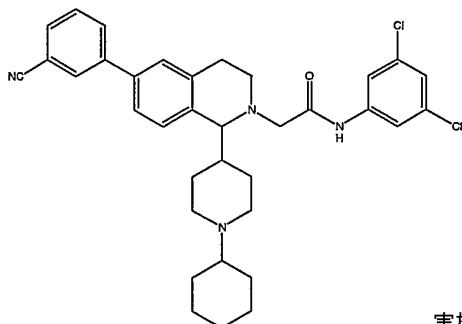


実施例 28



実施例 29

30



実施例 32

40

【 0 0 5 3 】

別段記載される場合を除いて、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。これらの定義は、用語がそれ自体で使用されようと、他の用語と組み合わせて使用されようと、関係なく適用される。よって、「アルキル」の定義は、「アルキル」に適用され、「アルコキシ」、「シクロアルキル」などの「アルキル」部分に適用さ

50

れる。

【 0 0 5 4 】

上記で、および明細書全体で使用される場合、以下の用語は、別段記載されなければ、以下の意味を有すると理解されるものとする。

【 0 0 5 5 】

「アシル」とは、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アルケニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アルキニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルケニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、またはシクロアルキニル- $\text{C}(\text{O})-$ 基を意味し、ここでその種々の基は、上記で記載されるとおりである。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な例としては、ホルミル、アセチル、プロパノール、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。

10

【 0 0 5 6 】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含み、約2～約15個の炭素原子をその鎖の中に含む、直鎖または分枝鎖であり得る脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルケニル基は、約2～約12個の炭素原子をその鎖の中に有し；より好ましくは、約2～約6個の炭素原子をその鎖の中に有する。分枝鎖とは、1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、直鎖状のアルケニル鎖に結合されていることを意味する。「低級アルケニル」とは、約2～約6個の炭素原子をその鎖の中に有し、直鎖または分枝鎖であり得るアルケニル基を意味する。用語「置換型アルケニル」とは、1個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）により置換されているアルケニル基を意味し、各々の置換基は、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。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。

20

【 0 0 5 7 】

「アルコキシ」とは、そのアルキル基が上記に記載されているとおりのアルキル- O -基を意味する。適切なアルコキシ基の非限定的な例としては、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。そのアルキル基は、隣接する部分にエーテル酸素を介して連結される。用語「置換型アルコキシ」とは、そのアルコキシ基のアルキル部分が、1個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）によって置換され得ることを意味し、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- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -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。

30

【 0 0 5 8 】

「アルコキシカルボニル」とは、隣接する部分にカルボニルを介して連結された、上記に規定される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な例としては、- $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、- $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ などが挙げられる。

【 0 0 5 9 】

「アルキル」とは、直鎖または分枝鎖であり得る、約1～約20個の炭素原子をその鎖の中に含む脂肪族炭化水素を意味する。好ましいアルキル基は、約1～約12個の炭素原子をその鎖の中に含む。より好ましいアルキル基は、約1～約6個の炭素原子をその鎖の中に含む。分枝鎖とは、1個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、直鎖状アルキル鎖に連結されていることを意味する。「低級アルキル」とは、約1～約6個の炭素原子をその鎖の中に有し、直鎖または分枝鎖であり得るアルキル基を意味する。用語「置換型アルキル」とは、そのアルキル基が、1個以上の置換基（これは同じであっても異なってもよい）によって置換されていることを意味し、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）

40

50

)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 - ピロピル、イソプロピル、n - ブチル、および t - ブチルが挙げられる。

【 0 0 6 0 】

「アルキルアリール」とは、そのアルキルおよびアリールが、上記で記載されているとおりである、アルキル - アリール - 基を意味する。好ましいアルキルアリールは、低級アルキル基を含む。適切なアルキルアリール基の非限定的な例は、トリルである。その親部分への結合は、そのアリールを介する。

【 0 0 6 1 】

「アルキレン」とは、一般に、2つの炭素原子上に遊離の結合価を有するアルカンジイル基を意味する。非限定的な例としては、メチレン、エチレン、プロピレンなどが挙げられる。用語「置換型アルキレン」とは、そのアルキレン基が1個以上の置換基（これは同じであっても異なってもよい）によって置換されていることを意味し、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。

【 0 0 6 2 】

「アルキルスルフィニル」とは、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。その親部分への結合は、そのスルフィニルを介する。

【 0 0 6 3 】

「アルキルスルホニル」とは、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。その親部分への結合は、そのスルホニルを介する。

【 0 0 6 4 】

「アルキルチオ」とは、そのアルキル基が上記で規定されるとおりのアルキル - S - 基を意味する。適切なアルキルチオ基の非限定的な例としては、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。その親部分への結合は、イオウを介する。

【 0 0 6 5 】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を含み、直鎖または分枝鎖であり得る、約2 ~ 約15個の炭素原子をその鎖の中に含む、脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキニル基は、約2 ~ 約12個の炭素原子をその鎖の中に有する；より好ましくは、約2 ~ 約4個の炭素原子をその鎖の中に有する。分枝鎖とは、1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、直鎖状のアルキニル鎖に結合されていることを意味する。「低級アルキニル」とは、約2 ~ 約6個の炭素原子をその鎖の中に有し、直鎖または分枝鎖であり得るアルキニル基を意味する。適切なアルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、ピロピニルおよび2 - ブチニルが挙げられる。用語「置換型アルキニル」とは、1個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）により置換されているアルキニル基を意味し、各々の置換基は、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。

【 0 0 6 6 】

「アラルケニル」とは、そのアリールおよびアルケニルが上記で記載されているとおりのアリール - アルケニル - 基を意味する。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な例としては、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。その親部分への結合は、そのアルケニルを介する。

【 0 0 6 7 】

「アラルコキシカルボニル」とは、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な例は、ベンジルオキシカルボニルである。その親部分への結合は、そのカルボニルを介する。

【 0 0 6 8 】

「アラルキル」とは、そのアリールおよびアルキルが上記で記載されているとおりのアリール - アルキル - 基を意味する。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 - フェネテニルおよびナフタレニルメチル (n a p h t h l e n y l m e t h y l) が挙げられる。その親部分への結合は、そのアルキルを介する。用語「置換型アラルキル」とは、そのアラルキル基が、1 個以上の置換基 (これは、同じであっても異なってもよい) によって置換されていることを意味し、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。

10

【 0 0 6 9 】

「アラルキルチオ」とは、そのアラルキル基が上記で記載されているとおりのアラルキル - S - 基を意味する。適切なアラルキルチオ基の非限定的な例は、ベンジルチオである。その親部分への結合は、そのイオウを介する。

【 0 0 7 0 】

「アロイル」とは、そのアリール基が上記で記載されているとおりのアリール - C (O) - 基を意味する。その親部分への結合は、そのカルボニルを介する。適切な基の非限定的な例としては、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 7 1 】

「アリール」とは、約 6 ~ 約 1 4 個の炭素原子、好ましくは約 6 ~ 約 1 0 個の炭素原子を含む、芳香族の単環式環系または多環式環系を意味する。そのアリール基は、1 個以上の置換基 (これは、同じであっても異なってもよい) でその環上で置換されていなくても置換されていてもよく、各々の置換基は、アルキル、アリール、- O C F₃、- O C O アルキル、- O C O アリール、- C F₃、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。その「アリール」基はまた、その芳香族環上の 2 つの隣接する炭素を、1 個以上の炭素原子および 1 個以上の酸素原子の組み合わせ (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど) で連結することによって置換され得る。

20

30

【 0 0 7 2 】

「アリールオキシ」とは、そのアリール基が上記に記載されているとおりのアリール - O - 基を意味する。適切なアリールオキシ基の非限定的な例としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。その親部分への結合は、そのエーテル酸素を介する。

40

【 0 0 7 3 】

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

【 0 0 7 4 】

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

【 0 0 7 5 】

「アリールチオ」とは、そのアリール基が上記に記載されているとおりのアリール - S - 基を意味する。適切なアリールチオ基の非限定的な例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。その親部分への結合は、そのイオウを介する。

50

【 0 0 7 6 】

「シクロアルケニル」とは、約 3 ～ 約 1 0 個の炭素原子、好ましくは、約 5 ～ 約 1 0 個の炭素原子を含み、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合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ケニル環は、約 5 ～ 約 7 個の環原子を含む。そのシクロアルケニルは、必要に応じて、その環上の利用可能な水素を、1 個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）によって置換することで、その環上で置換され得、各々の置換基は、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。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。

10

【 0 0 7 7 】

「シクロアルキル」とは、約 3 ～ 約 1 0 個の炭素原子、好ましくは約 5 ～ 約 7 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。そのシクロアルキルは、必要に応じて、その環上の利用可能な水素を、1 個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）によって置換することで、その環上で置換され得、各々の置換基は、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。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と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。

20

30

【 0 0 7 8 】

「ハロ」とは、フルオロ基、クロロ基、プロモ基またはヨード基を意味する。好ましいのは、フルオロ、クロロまたはプロモであり、より好ましいのは、フルオロおよびクロロである。

【 0 0 7 9 】

「ハロアルキル」とは、そのアルキル上の 1 個以上の水素原子が上記で規定されているハロ基で置換されている、上記で定義されているとおりのアルキルを意味する。

40

【 0 0 8 0 】

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

【 0 0 8 1 】

「ヘテロアラルケニル」とは、そのヘテロアリールおよびアルケニルが上記で記載されているとおりのヘテロアリール - アルケニル - 基を意味する。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な例としては、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。その親部分への結合は、そのアルケニルを介する。

【 0 0 8 2 】

50

「シクロアルキルアルキル」とは、そのシクロアルキルおよびアルキルが上記で記載されているとおりのシクロアルキル - アルキル基を意味する。好ましいシクロアルキルアルキルは、低級アルキル基を含む。非限定的な例としては、シクロプロピルメチルが挙げられる。その親部分への結合は、そのアルキルを介する。その「シクロアルキルアルキル」は、必要に応じて、1個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）によってその環上で置換され得、各々の置換基は、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。

【0083】

「ヘテロアラルキル」とは、そのヘテロアリールおよびアルキルが上記で記載されているとおりのヘテロアリール - アルキル - 基を意味する。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な例としては、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。その親部分への結合は、そのアルキルを介する。その「ヘテロアラルキル」とは、必要に応じて、その環上の利用可能な水素を、1個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）によって置換することで、その環上で置換され得、各々の置換基は、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。

【0084】

「ヘテロアリール」とは、約5～約14個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含み、その1個以上の環原子が単独でまたは組み合わせて炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）である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。その「ヘテロアリール」は、必要に応じて、その環上の利用可能な水素を、1個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）によって置換することで、その環上で置換され得、各々の置換基は、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。そのヘテロアリール根名（root name）の前にある接頭辞アザ、オキサまたはチアとは、それぞれ、少なくとも窒素原子、酸素原子または硫黄原子が、環原子として存在していることを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、必要に応じて、その対応する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 8 5 】

「ヘテロシクリル」とは、約 3 ～ 約 1 0 個の環原子、好ましくは約 5 ～ 約 1 0 個の環原子を含み、その環系の原子のうちの 1 個以上が、単独でまたは組み合わせて炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）である、非芳香族の飽和の単環式環系または多環式環系を意味する。その環系には隣接する酸素および / または硫黄原子が存在しない。好ましいヘテロシクリルは、約 5 ～ 約 6 個の環原子を含む。そのヘテロシクリル根名の前にある接頭辞アザ、オキサまたはチアとは、それぞれ、少なくとも窒素原子、酸素原子または硫黄原子が環原子として存在していることを意味する。そのヘテロシクリルは、必要に応じて、その環上の利用可能な水素または任意の窒素上の水素を、1 個以上の置換基（これは、同じであっても異なってもよい）によって適切に置換することで、その環上で置換され得、各々の置換基は、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。そ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、その対応する N - オキシド、S - オキシドもしくは 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な例としては、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エニル、モルホリニルなどが挙げられる。

【 0 0 8 6 】

「ヒドロキシアルキル」とは、アルキルが上記に規定されているとおりの H O - アルキル - 基を意味する。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な例としては、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。

【 0 0 8 7 】

「哺乳動物」とは、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【 0 0 8 8 】

「患者」とは、ヒトおよび他の動物の両方を包含する。

【 0 0 8 9 】

用語「必要に応じて置換される」とは、特定された基、基 (r a d i c a l) または部分での選択的な置換を意味する。本明細書中の本文、スキーム、実施例、構造式、および表において満たされない結合価を有する任意のヘテロ原子は、その結合価を満たすために水素原子を有すると想定されることにも注意すべきである。

【 0 0 9 0 】

任意の変数（例えば、アリール、複素環、 R^2 など）が、任意の構成要素においてまたは式 1 において 1 回より多く出現する場合、各出現に対するその定義は、ほかの全ての出現においてその定義から独立している。また、置換基および / または結合価の組み合わせは、そのような組み合わせが適切な化合物を生じる場合にのみ許容され得る。

【 0 0 9 1 】

式 1 の化合物は、ラセミ混合物またはエナンチオマー的に純粋な化合物として投与され得る。

【 0 0 9 2 】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」とは、その特定の成分をその特定の量で含む製品、ならびに直接的にまたは間接的に、その特定の量でのその特定の成分の組み合わ

10

20

30

40

50

せから生じる任意の製品を包含することが意図される。

【0093】

本発明の化合物の溶媒和物もまた、本明細書で企図される。「溶媒和物」とは、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、イオン結合および共有結合（水素結合を含む）の種々の程度を包含する。特定の場合において、その溶媒和物は、例えば、1以上の溶媒分子がその結晶固体の結晶格子中に組み込まれている場合、単離され得る。「溶媒和物」とは、液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。適切な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」は、その溶媒分子が H_2O である溶媒和物である。

【0094】

「有効量」または「治療有効量」とは、MCHによって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量の本発明の化合物を記載することを意味する。

【0095】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物はまた、本発明の範囲内にあると企図される。用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用される場合、被験体に投与した際に、代謝プロセスまたは化学的プロセスにより化学的変換を受けて、式1の化合物またはその塩および/もしくは溶媒和物を生じる薬物前駆体である化合物を示す。プロドラッグの考察は、A.C.S. Symposium SeriesのT.HiguchiおよびV.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) Volume 14、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressに提供され、これらの各々は、本明細書中に参考として援用される。

【0096】

式1の化合物は、塩、溶媒和物およびプロドラッグを形成し得、これらは、やはり本発明の範囲内にある。本明細書中の式1の化合物に対する言及は、別段示されなければ、その塩、溶媒和物およびプロドラッグに対する言及を含むことが理解される。

【0097】

用語「塩」とは、本明細書で使用される場合、無機酸および/または有機酸で形成される酸性塩、ならびに無機塩基および/または有機塩基で形成される塩基性塩を示す。さらに、式1の化合物は、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（inner salt）」）が形成され得、本明細書で使用される場合、用語「塩」の中に包含される。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1の化合物の塩は、例えば、式1の化合物と、ある量の酸または塩基（例えば、等量の酸または塩基）とをその塩が沈殿する媒体中、または後に凍結乾燥される水性媒体中で反応させることにより、形成され得る。

【0098】

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、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、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、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塩、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、ピバレート、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

10

20

30

40

50

、本明細書で言及されるもの)、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、基本的な薬学的化合物から薬学的に有用な塩を形成するために適していると一般に考えられる塩は、例えば、S. Berge, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; および The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. (彼らのウェブ上で)) によって議論されている。これらの開示は、本明細書に参考として援用される。

10

【0099】

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(デヒドロアビエチル)エチレンジアミンと形成される)、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンなどのような有機塩基(例えば、有機アミン)との塩、ならびにアミノ酸(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、およびヨウ化ブチル)、硫酸ジアルキル(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)、アラキル、ハライド(例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル)などのような薬剤で四級化され得る。

20

【0100】

全てのこのような酸塩および塩基塩は、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、全ての酸塩および塩基塩は、本発明の目的のために、その対応する化合物の遊離形態に等価であると考えられる。

30

【0101】

式1の化合物、ならびにそれらの塩および溶媒和物は、それらの互変異性形態で存在し得る(例えば、アミドエーテルまたはイミノエーテル)。全てのこのような互変異性形態は、本発明の一部として本明細書で企図される。

【0102】

本発明の化合物(その化合物の塩および溶媒和物を含む)の全ての立体異性体(例えば、幾何異性体、光学異性体など)(例えば、鏡像異性体(これは、不斉炭素がなくても存在し得る)、回転異性体、アトロプ異性体、およびジアステレオ異性体を含め、種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るもの)は、本発明の範囲内であると企図される。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んでいなくてもよいし、例えば、ラセミ体として混合されていてもよいし、全ての他の異性体または他の選択された立体異性体と混合されていてもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsにより規定されるように、S配置またはR配置を有し得る。用語「塩」、「溶媒和物」などの使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体またはラセミ混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。

40

【0103】

式1の化合物は、肥満の処置に有用な、高度に選択的で、高親和性のメラニン凝集ホルモン(MCH)レセプターアンタゴニストであり得る。

50

【0104】

本発明の別の局面は、治療有効量の少なくとも1種の式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を、その哺乳動物に投与することによって、MCHによって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）を処置する方法である。

【0105】

好ましい投薬量は、約0.001~100mg/kg体重/日の式1の化合物である。特に好ましい投薬量は、約0.01~30mg/kg体重/日の式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物である。

【0106】

10

本発明のなおさらなる別の局面は、肥満を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な哺乳動物に、治療有効量の少なくとも1種の式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を投与する工程を包含する。

【0107】

本発明のさらなる局面は、摂食障害および代謝障害（例えば、過食症および食欲不振）を処置するための方法に関し、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1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を投与する工程を包含する。

【0108】

20

本発明のなお別のさらなる局面は、高脂血症を処置するための方法に関し、哺乳動物に、治療有効量の少なくとも1種の式1の化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を投与する工程を包含する。

【0109】

本発明の別のさらなる局面は、セルライトおよび脂肪蓄積を処置するための方法に関し、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1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を投与する工程を包含する。

【0110】

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

30

【0111】

MHCサブタイプに対する本発明の化合物の「直接的」な効果に加えて、インスリン抵抗性、グルコース耐性の減少、II型糖尿病、高血圧、高脂血症、心血管疾患、胆石、特定の癌、および睡眠時無呼吸のような、体重減少から利益を得る疾患および状態がある。

【0112】

本発明はまた、薬学的組成物に関し、この組成物は、少なくとも1種の式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物ならびに少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアを含む。

【0113】

40

本発明はまた、肥満を処置するための薬学的組成物に関し、この組成物は、肥満処置量の少なくとも1種の式1の化合物、または薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、ならびに少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアを含む。

【0114】

本発明のさらになお他の局面は、式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物および以下に記載されるような他の化合物の組み合わせである。

【0115】

従って、肥満を処置するための方法が、本発明の範囲内に含まれ、この方法は、哺乳動物（例えば、ヒトの女性または男性）に以下を投与する工程を包含する：

a. ある量の第1の化合物（その第1の化合物は、式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物である）；および

50

b. ある量の第2の化合物(その第2の化合物は、 β 3アゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤(thyromimetic agent)、食欲抑制剤およびNPYアンタゴニストのような抗肥満剤および/または食欲抑制剤ならびに/あるいは必要に応じて薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルまたは希釈剤である);ここでその第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。

【0116】

本発明の別の局面は、以下を含むキットである:

a. 第1の単位投薬形態の、ある量の式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物ならびに薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルまたは希釈剤;

b. 第2の単位投薬形態の、ある量の β 3アゴニスト、甲状腺ホルモン様薬剤(thyromimetic agent)、食欲抑制剤およびNPYアンタゴニストのような抗肥満剤および/または食欲抑制剤ならびに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. その第1の投薬形態および第2の投薬形態を含むための手段であって、ここでその第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。

【0117】

上記の組み合わせ方法、組み合わせ組成物および組み合わせキットにおいて好ましい抗肥満剤および/または食欲抑制剤(単独でまたは組み合わせで摂取される)は、以下である:

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(本明細書中以降、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)、交換刺激作用剤、セロトニン作動性薬剤(例えば、デキスフェンフルラミンまたはフェンフルラミン)、ドパミンアゴニスト(例えば、プロモクリブチン)、メラノサイト刺激ホルモンレセプターアゴニストまたはメラノサイト刺激ホルモンレセプター模倣物、メラノサイト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、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、OBタンパク質(本明細書中以降、「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、ガラニンアンタゴニストまたはGIリパーゼインヒビターもしくはGIリパーゼ減少因子(decreaser)(例えば、オルリバスタット(orlistat))。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もしくはそのアナログ、グルココルチコイドレセプターアゴニストおよびグルココルチコイドレセプターアンタゴニスト、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)および線毛神経栄養因子(例えば、Axokine)が挙げられる。

【0118】

本発明の別の局面は、糖尿病を処置する方法であり、この方法は、哺乳動物(例えば、女性および男性のヒト)に以下を投与する工程を包含する:

a. ある量の第1の化合物(その第1の化合物は、式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒である);および

b. ある量の第2の化合物(その第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、インスリン(経口的に生体利用可能なインスリン調製物を含む)、インスリン模倣物、メトホルミン、アカルボース、PPAR- γ リガンド(例えば、トログリタゾン、ロサグリタゾン(rosaglitazone)、ピオグリタゾンまたはGW-1929、スルホニルウレア、グリパジド(glipazide)、グリブリド、またはクロルプロバミドであり、ここでその第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。

【0119】

本発明はまた、以下を含む薬学的組み合わせ組成物に関する：治療有効量の以下を含む組成物：

第1の化合物（その第1の化合物は、式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物である）；

第2の化合物（その第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、インスリン（経口的に生体利用可能なインスリン調製物を含む）、インスリン模倣物、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）、ピオグリタゾンまたはGW-1929、スルホニルウレア、グリパジド（glipazide）、グリブリド、またはクロルプロパミドであり、ここでその第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。

【0120】

本発明の別の局面は、以下を含むキットである：

a. 第1の単位投薬形態の、ある量の式1の化合物、またはその化合物の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物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；

b. 第2の単位投薬形態の、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、インスリン（経口的に生体利用可能なインスリン調製物を含む）、インスリン模倣物、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）、ピオグリタゾンまたはGW-1929、スルホニルウレア、グリパジド（glipazide）、グリブリド、またはクロル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. その第1の投薬形態および第2の投薬形態を含むための手段であって、ここでその第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。

【0121】

好ましくは、その薬学的調製物は、単位投薬形態で存在する。このような形態において、その調製物は、適切なサイズにされた単位用量（適切な量の活性成分（例えば、所望の目的を達成するために有効な量）に分割される。

【0122】

単位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100mgまで、好ましくは、約1mg～約50mgまで、より好ましくは、約1mg～約25mgまで、変更または調節され得る。

【0123】

使用される実際の投薬量は、患者の要件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。特定の状況についての適切な投薬レジメンの決定は、当業者の技術範囲内である。便宜的に、全一日投薬量が分割され得、必要に応じて、その日の間に少しずつ投与される。

【0124】

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の量および頻度は、年齢、その患者の状態およびサイズ、ならびに処置されるその症状の重篤度のような要因を考慮して、主治医の判断に従って調節される。経口投与のための代表的な推奨される一日の投薬レジメンは、2～4つの分割用量で、約1mg/日～約300mg/日、好ましくは、1mg/日～50mg/日の範囲であり得る。

【0125】

本発明によって記載される化合物から薬学的調製物を調製するために、不活性な、薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のいずれかであり得る。固体形態の調製物としては、散剤、錠剤、分散可能な顆粒、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。その散剤および錠剤は、約5～約95%の活性成分から構成され得る。適切な固体キャリ

アは、当該分野で公知である（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、糖または乳糖）。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投薬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に見いだされ得る。

【0126】

液体形態調製物は、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。例としては、非経口注射用の水または水-プロピレングリコール溶液あるいは経口用溶液、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 (opacifier) の添加が言及され得る。液体形態調製物はまた、鼻腔内投与のための液体を含み得る。

10

【0127】

吸入に適切なエアロゾル調製物は、溶液および粉末形態の固体を含み得、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））と組み合わせて存在し得る。

【0128】

また含まれるのは、経口投与または非経口投与のために、使用直前に液体形態調製物に変換することが意図される固体形態調製物である。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。

【0129】

20

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。その経皮的組成物は、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とり得、この目的について当該分野で従来からあるようなマトリクス型またはレザバ型の経皮パッチ中に含まれ得る。

【0130】

本発明の化合物はまた、皮下に送達され得る。

【0131】

好ましくは、その化合物は、経口投与される。

【0132】

式1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において示されるように、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り生成され得る。

30

【0133】

(合成)

本明細書に開示される発明は、以下の調製および実施例によって例示される。これらは、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって規定される。代わりの機械論的経路および類似の構造は、当業者に明らかである。

【0134】

NMRデータが示される場合、 ^1H スペクトルが、Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H)、Varian Gemini-300 (300 MHz) または SL-400 (400 MHz) のいずれかで得られ、プロトン数、多重度、および括弧に示されるヘルツでの結合定数とともに、 Me_4Si からのppm低磁場として報告される。LC/MSデータが示される場合、分析は、Applied Biosystems API-100質量分析器およびShimadzu SCL-10A LCカラム: Altech platinum C18, 3ミクロン, 3.3mm x 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 - 停止を使用して行った。電子スプレーイオン化を使用して観察された親イオンが与えられる。

40

【0135】

50

以下の略語は、以下に記載される実験手順全体を通して使用される：

BBr₃とは、トリブロモボランを意味する；

BrCH₂CONHArとは、3,5-ジクロロフェニルプロモアセトアミドを意味する；

CH₃CNとは、アセトニトリルを意味する；

ES MSとは、エレクトロスプレー質量分析を意味する；

K₂CO₃とは、炭酸カリウムを意味する；

MeOHとは、メタノールを意味する；

PhNTF₂とは、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドを意味する；

SiO₂とは、二酸化ケイ素を意味する；

TFAとは、トリフルオロ酢酸を意味する；

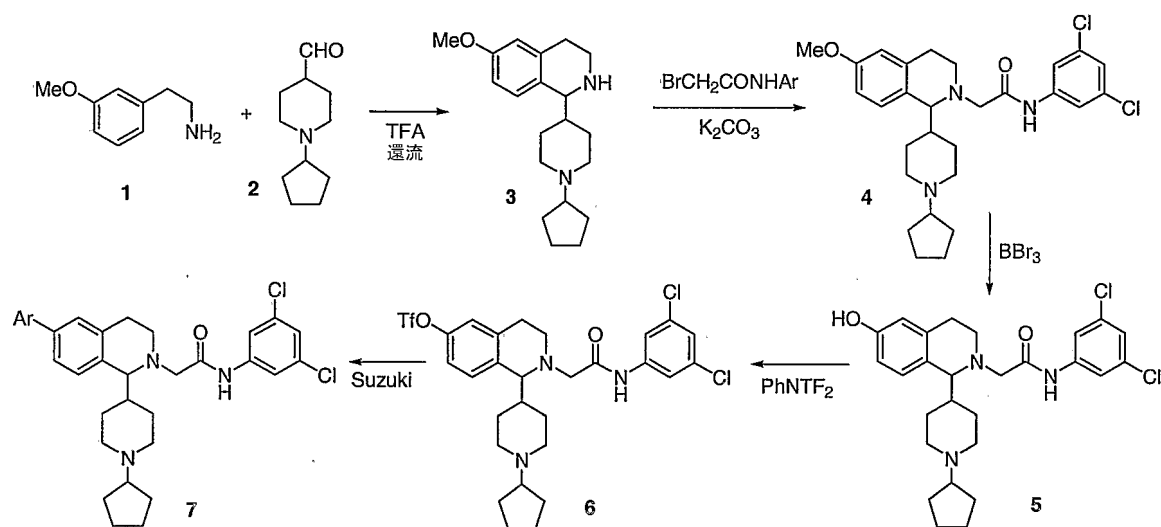
本発明の範囲内にある代わりの機械論的経路および類似の構造は、当業者に明らかである。

【0136】

(スキーム1)

【0137】

【化29】



実験手順：

化合物3：0 の3-メトキシフェネチルアミン(0.9 g、5.5 mmol)とN-シクロペンチルピペリジincarボキシアリデヒド(1.0 g、5.5 mmol、1当量)の混合物に、トリフルオロ酢酸(5 mL)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、その内容を、100 で4時間加熱した。その反応混合物を、砕いた氷へと注ぎ、ジクロロメタン(2 × 200 mL)で抽出した。その合わせた有機層を、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その溶媒を減圧下で除去し、その生成物を、溶離液として5%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離して、0.65 gの生成物(3)を油状物として得た：ES MS：C₂₀H₃₁N₂O⁺についての計算値 = 315.47；実測値 = 315.1 (M + 1)⁺。

【0138】

化合物4：化合物3(0.65 g、2.0 mmol)を、10 mLのアセトニトリルに溶解し、0.65 g(1.15当量)の2-プロモ-N-(3,5-ジクロロフェニル)-アセトアミドおよび1.0 g(3.6当量)のK₂CO₃で処理した。その反応系を、密封チューブ中、60 で3時間にわたって加熱した。溶媒を減圧下で除去し、その生成物を、溶離液として5%メタノール/ジクロロメタンで溶出するSiO₂カラムによって単離して、0.7 gの4を油状物として得た。ES MS：C₂₈H₃₇Cl₂N₃O₂

⁺ についての計算値 = 516.5 ; 実測値 = 516.1 (M + 1)⁺。

【0139】

化合物5: -78 の50 mLのジクロロメタン中の化合物4 (0.642 g、1.24 mmol) の溶液に、0.35 mLのBBr₃ (3.0当量) を添加し、その反応物をその温度で30分間攪拌した。その反応混合物を、室温まで加温し、2時間攪拌した。さらに0.12 mLのBBr₃ を室温で添加し、さらに3時間攪拌した。その反応混合物を-78 に冷却し、20 mLのMeOHでクエンチし、室温まで加温した。次いで、その混合物を還流下で30分加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、その生成物を、溶離液として10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するSiO₂ クロマトグラフィーにより単離して、0.4 gの化合物5を淡褐色固体として得た。ES MS: C₂₇H₃₄Cl₂N₃O₂⁺ についての計算値 = 502.48 ; 実測値 = 502.1 (M + 1)⁺。

10

【0140】

化合物6: フェノール (0.4 g、0.79 mmol) を、100 mLのジクロロメタンに溶解し、5 mLのトリエチルアミンを添加して、透明な溶液を得た。この溶液を-78 に冷却し、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (2.0 g、5.5 mmol) で処理し、1時間攪拌した。その反応混合物を室温まで加温し、4時間攪拌した。100 mLの水を反応混合物に添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を、炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで順に洗浄した。それを、硫酸ナトリウムで乾燥させ、その溶媒を減圧下で除去した。得られたトリフレートを、溶離液として80%酢酸エチル/ヘキサンで溶出する短いSiO₂ カラムにより単離した。ES MS: C₂₈H₃₃Cl₂F₃N₃O₄S⁺ についての計算値 = 634.54 ; 実測値 = 634.1 (M + 1)⁺。

20

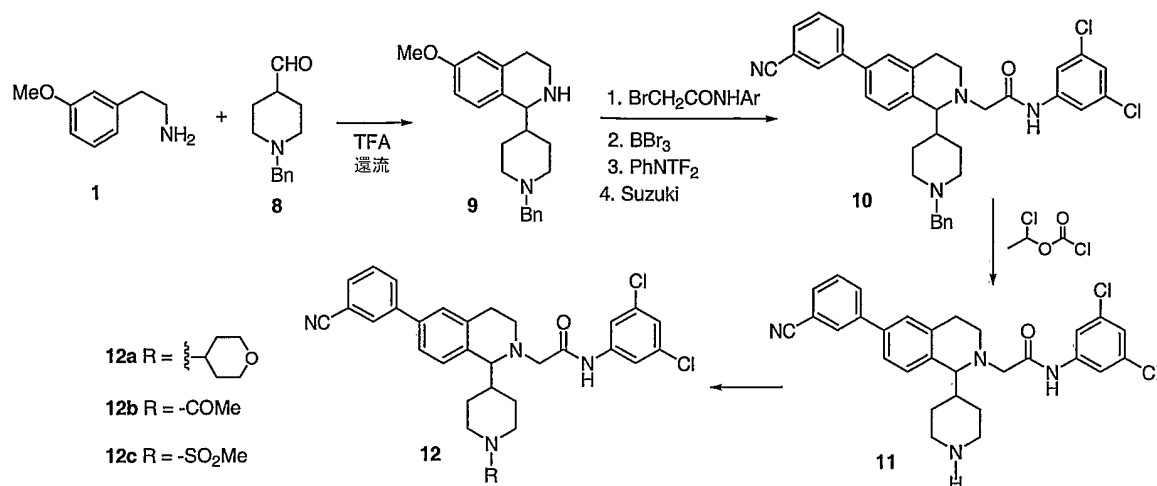
【0141】

化合物7: そのトリフレート6 (0.1 g、0.157 mmol) を、20 mLのトルエン/メタノール (1:1) に溶解し、3-シアノフェニルボロン酸 (0.05 g、0.34 mmol、2当量) および炭酸ナトリウム溶液 (2 M水溶液, 1 mL) で処理した。その反応混合物を、窒素で2分間脱気して、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.05 g、1.2 mmol%) で処理した。その反応系を90 で4時間加熱した。その固体粒子を、セライトの小さなパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。その溶媒を減圧下で除去し、その生成物を、溶離液として5%メタノール/ジクロロメタンで溶出するSiO₂ クロマトグラフィーにより単離して、0.04 gの生成物7を得た。ES MS: C₃₄H₃₇Cl₂N₄O⁺ についての計算値 = 587.58 ; 実測値 = 587.1 (M + 1)⁺。化合物11を、類似の化学的変換を使用して合成した。ベンジル基の除去を、クロロエチルクロロホルメート反応で達成した。

30

【0142】

【化30】



40

50

化合物 11 : ジクロロエタン (15 mL) 中の化合物 10 (0.73 g , 1.2 mmol) の溶液に、0 にてクロロエチルクロロホルメート (0.39 mL、3 当量) を添加し、その混合物を、還流下で 1.5 時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、その残渣を MeOH (20 mL) 中に再溶解し、還流下で 1 時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、その生成物を、溶離液として 4 ~ 5 % メタノール / ジクロロメタンで溶出する SiO₂ クロマトグラフィーにより単離して、0.047 g の生成物 11 を得た。ES MS : C₂₉H₂₉Cl₂N₄O⁺ についての計算値 = 519.46 ; 実測値 = 519.1 (M + 1)⁺。

【 0143 】

(還元的アルキル化、スルホニル化、およびアシル化についての一般的手順 :)

10

(1 . 還元的アルキル化)

第 2 級アミン 11 (0.010 g、0.019 mmol) をジクロロメタン (無水、1 mL) 中に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.057 mmol、3 当量) およびアルデヒド / ケトン (0.19 mol、10 当量) で処理し、室温で一晩攪拌したままにした。次いで、その反応混合物を、Amberlyst - 15 イオン交換樹脂 (Aldrich、0.01 g、20 当量) で 2 時間処理した。その残渣を、ジクロロメタン、テトラヒドロフランおよびメタノールで 3 回洗浄した。次いで、その残渣を、メタノール中のアンモニア (2 N、2 mL) で 15 分間処理した (2 回)。その残渣を濾過により除去した。全ての溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物を得た。

【 0144 】

20

(2 . スルホニル化、アシル化)

第 2 級アミン 11 (0.010 g、0.019 mmol) をジクロロメタン (無水、1 mL) 中に溶解し、樹脂結合 DIEA (Argonaut、0.006 g、10 当量) および塩化アセチル / 塩化スルホニル (0.19 mmol、10 当量) で処理し、室温で一晩攪拌したままにした。次いで、その反応混合物を、樹脂結合イソシアネート (Argonaut、0.002 g、12 当量) で 2 時間処理した。その樹脂を濾過により除去した。全ての溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物を得た。

【 0145 】

化合物 12a : 化合物 11 (0.010 g、0.019 mmol) を、ジクロロメタン (無水、1 mL) 中に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.057 mmol、3 当量) およびテトラヒドロ - ピラン - 4 - オン (0.19 mmol、10 当量) で処理し、室温で一晩攪拌したままにした。次いで、その反応混合物を、Amberlyst - 15 イオン交換樹脂 (Aldrich、0.01 g、20 当量) で 2 時間処理した。その樹脂を、ジクロロメタン、テトラヒドロフランおよびメタノールで 3 回洗浄した。次いで、その樹脂を、メタノール中のアンモニア (2 N、2 mL) で 15 分間処理した (2 回)。その樹脂を濾過により除去した。全ての溶媒を減圧下で除去して、0.0085 g の生成物 12a を得た。ES MS : C₃₄H₃₇Cl₂N₄O₂⁺ についての計算値 = 603.58 ; 実測値 = 603.1 (M + 1)⁺。

30

【 0146 】

化合物 12b : 化合物 11 (0.010 g、0.019 mmol) をジクロロメタン (無水、1 mL) 中に溶解し、樹脂結合 DIEA (Argonaut、0.006 g、10 当量) および塩化アセチル (0.19 mol、10 当量) で処理し、一晩室温で攪拌したままにした。次いで、その反応混合物を、樹脂結合イソシアネート (Argonaut、0.002 g、12 当量) で 2 時間処理した。その樹脂を濾過により除去した。全ての溶媒を減圧下で除去して、0.0122 g の生成物 (12b) を得た。ES MS : C₃₁H₃₁Cl₂N₄O₂⁺ についての計算値 = 561.5 ; 実測値 = 561.1 (M + 1)⁺。

40

【 0147 】

化合物 12c : 化合物 11 (0.010 g、0.019 mmol) をジクロロメタン (無水、1 mL) 中に溶解し、樹脂結合 DIEA (Argonaut、0.006 g、10

50

当量)およびメタンスルホニルクロリド(0.19 mmol、10当量)で処理し、室温で一晩攪拌したままにした。次いで、その反応混合物を、樹脂結合イソシアネート(Argonaut、0.002 g、12当量)で2時間処理した。その樹脂を濾過により除去した。全ての溶媒を減圧下で除去して、0.0069 gの生成物12cを得た。ES MS: $C_{30}H_{31}Cl_2N_4O_3S^+$ についての計算値 = 597.56; 実測値 = 597.1 (M+1)⁺。

【0148】

(MCHレセプター結合アッセイ:)

MCHレセプターを発現するCHO細胞に由来する膜を、5 mM HEPESで15分間、4℃で細胞を溶解することにより調製した。細胞溶解物を遠心分離し(12,500 × g、15分)、そのペレットを5 mM HEPES中に再懸濁した。各96ウェルプレート(Microtite, Dynex Technologies)について、1 mgの細胞膜を、10 mgの小麦胚芽アグルチニンSPAビーズ(Amersham)とともに、5分間、4℃で、容積10 mlの結合緩衝液(25 mM HEPES、10 mM MgCl₂、10 mM NaCl、5 mM MnCl₂、0.1% BSA)中でインキュベートした。その膜/ビーズ混合物を遠心分離し(1500 × g、3.5分)、その上清を吸引し、そのペレットを、10 mlの結合緩衝液中に再懸濁した。次いで、その遠心分離、吸引および再懸濁を、繰り返した。次いで、その膜/ビーズ混合物(100 μl)を、50 μlの500 pM [¹²⁵I]-MCH(NEN)および50 mlの適切な濃度の化合物(4 × 所望の終濃度)を含む96ウェルプレートに添加した。結合反応系に1 μM MCHを含めることによって、非特異的結合を決定した。その結合反応系を、室温で2時間インキュベートした。次いで、プレートを、TOPCOUNTマイクロプレートシンチレーションカウンター(Packard)で分析した。データを分析し、式1の化合物についてのK_i値を、GraphPad Primを使用して決定した。

【0149】

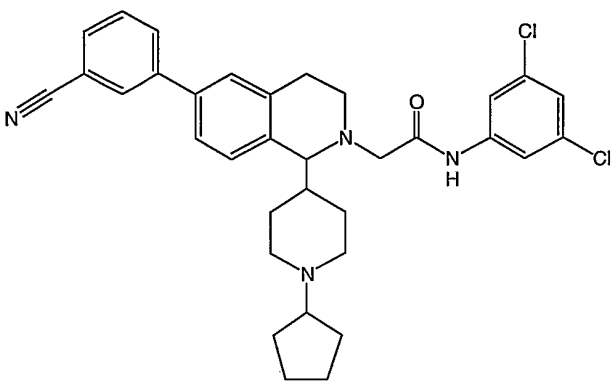
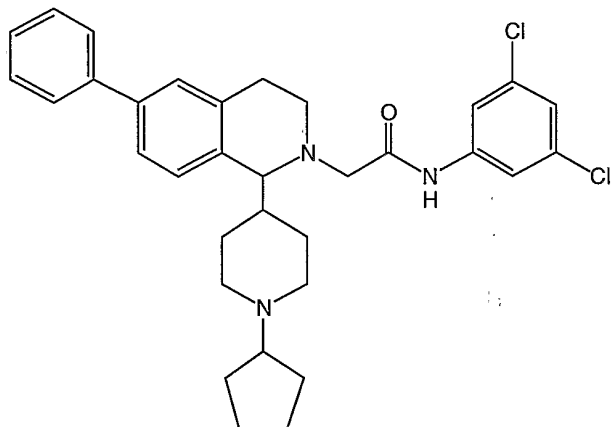
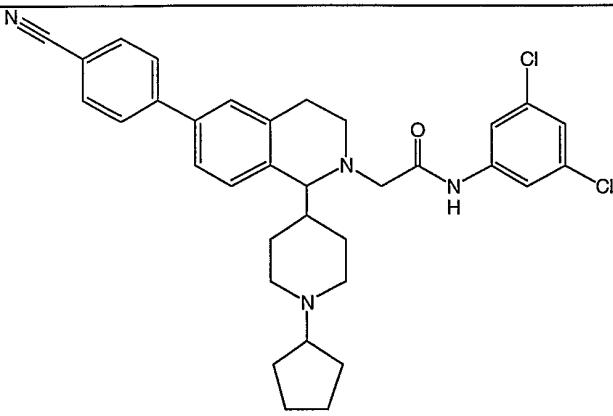
上記の手順に従って、表1に示される構造を有する式1の化合物を調製した。

【0150】

(表1 - 実施例1 ~ 45)

【0151】

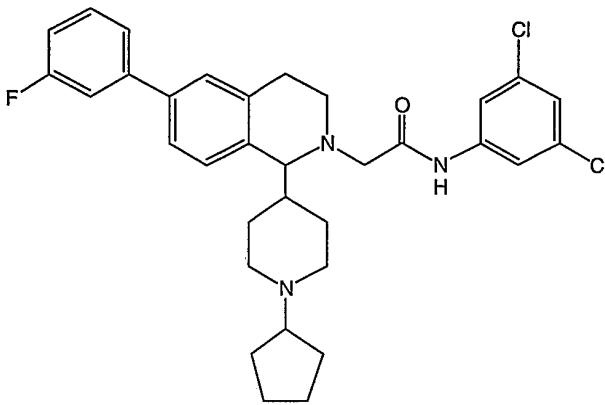
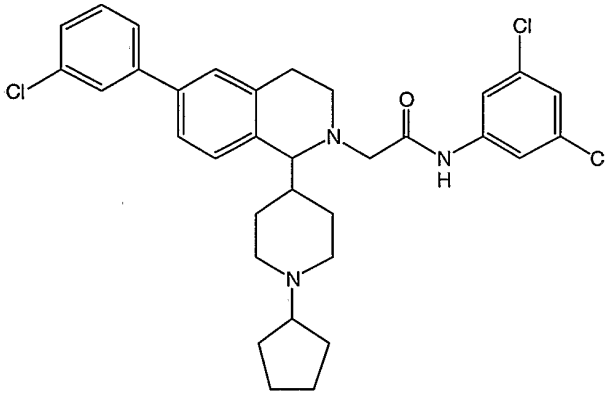
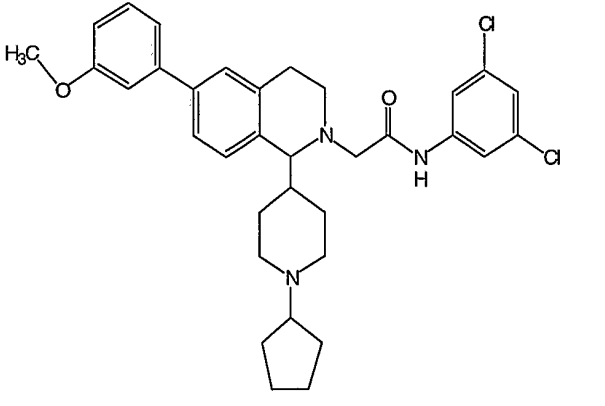
【化 3 1】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
1		$C_{34}H_{36}Cl_2N_4O$	587.598	587.1
2		$C_{33}H_{37}Cl_2N_3O$	562.588	562.1
3		$C_{34}H_{37}Cl_2N_4O$	587.598	587.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 5 2 】

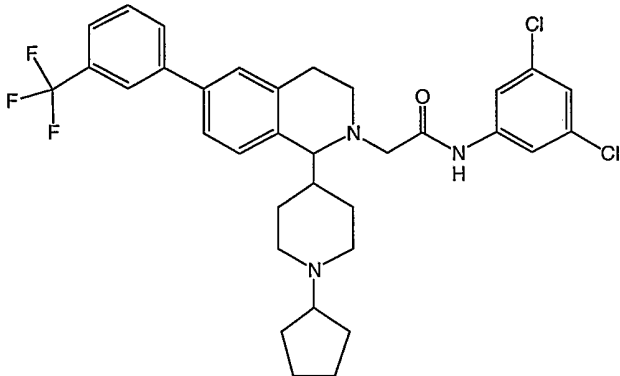
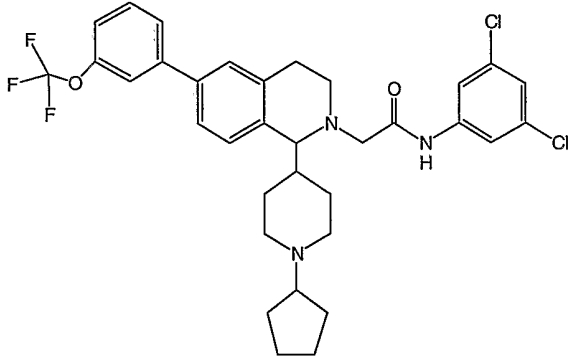
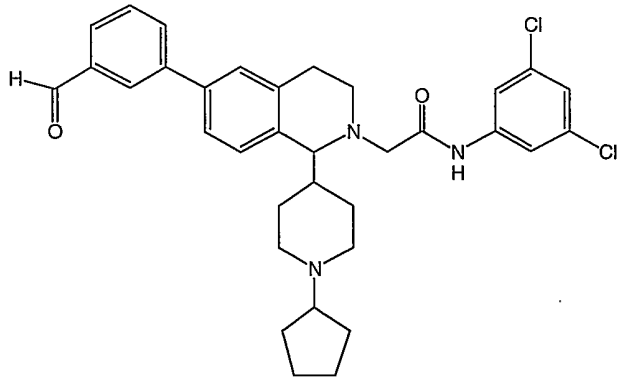
【化 3 2】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
4		$C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O$	580.579	580.1
5		$C_{33}H_{36}Cl_3N_3O$	597.033	597.1
6		$C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_2$	592.615	592.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 5 3 】

【化 3 3】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
7		$C_{34}H_{36}Cl_2F_3N_3O$	630.587	630.1
8		$C_{34}H_{36}Cl_2F_3N_3O_2$	646.586	646.1
9		$C_{34}H_{37}Cl_2N_3O_2$	590.599	590.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 5 4 】

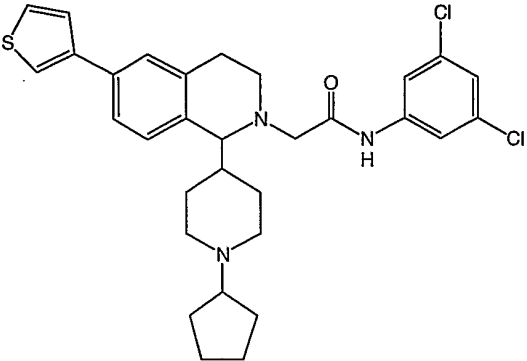
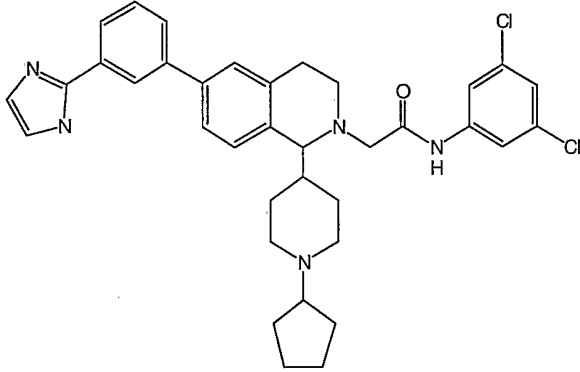
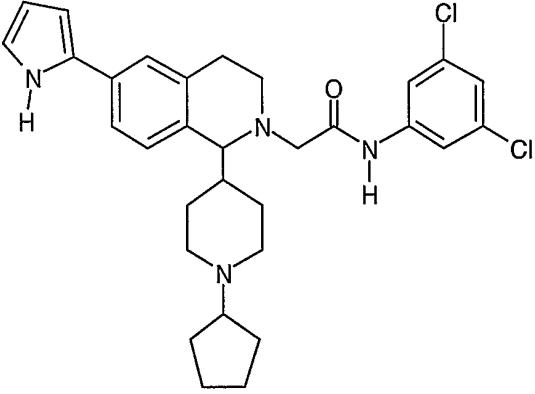
【化 3 4】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
10		$C_{33}H_{35}Cl_4N_3O$	631.478	631.1
11		$C_{36}H_{38}Cl_2N_4O$	613.636	613.1
12		$C_{32}H_{36}Cl_2N_4O$	563.576	563.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 5 5 】

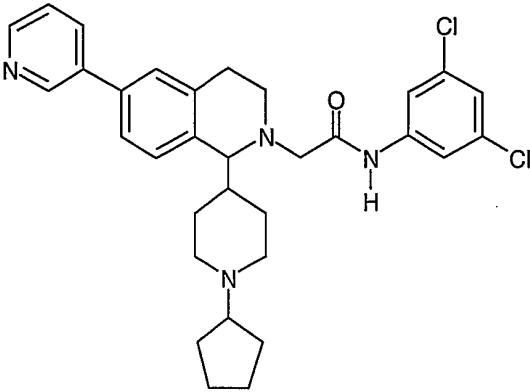
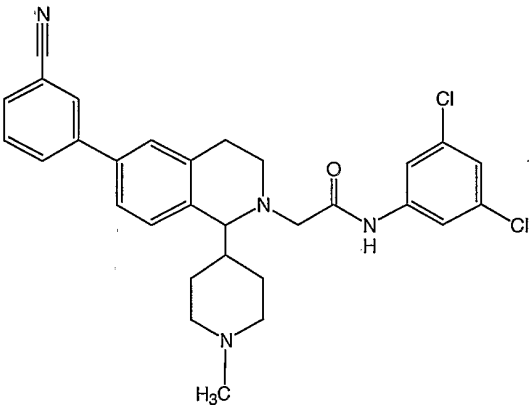
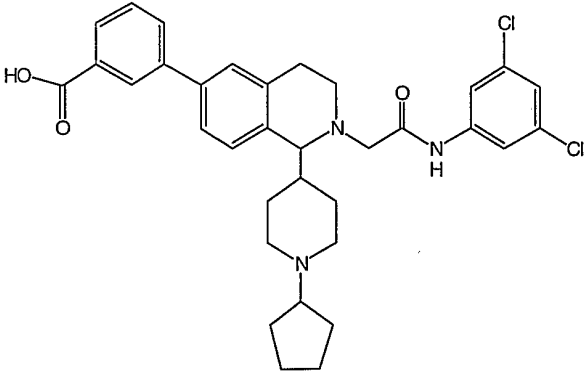
【化 3 5】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
13		$C_{31}H_{35}Cl_2N_3OS$	568.614	568.1
14		$C_{36}H_{39}Cl_2N_5O$	628.651	628.1
15		$C_{31}H_{36}Cl_2N_4O$	551.565	551.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 5 6 】

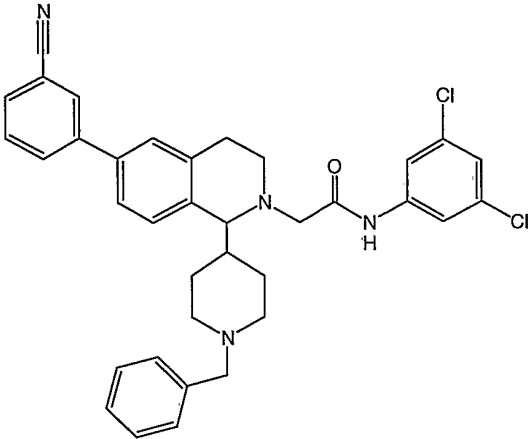
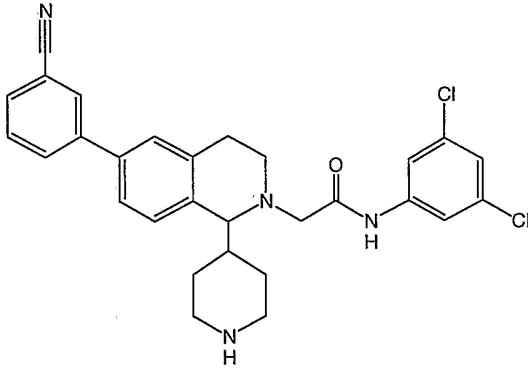
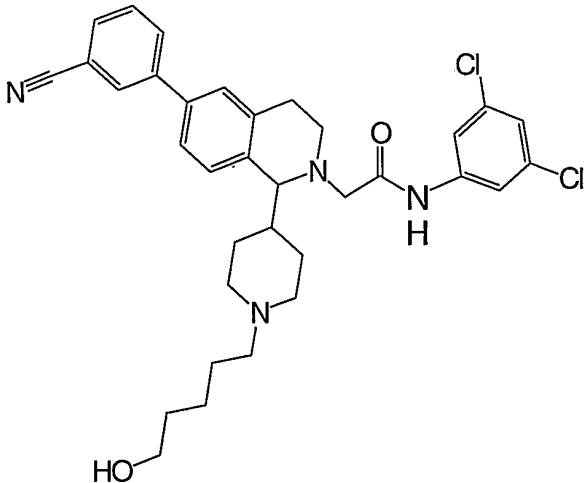
【化 3 6】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
16		$C_{32}H_{36}Cl_2N_4O$	563.576	563.1
17		$C_{30}H_{30}Cl_2N_4O$	533.506	533.1
18		$C_{34}H_{37}Cl_2N_3O_3$	606.598	606.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 5 7 】

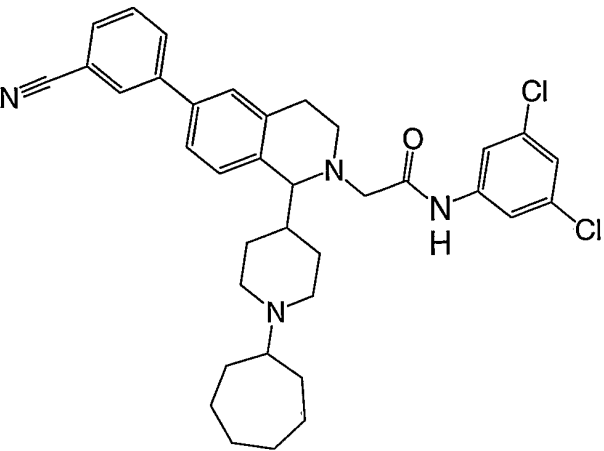
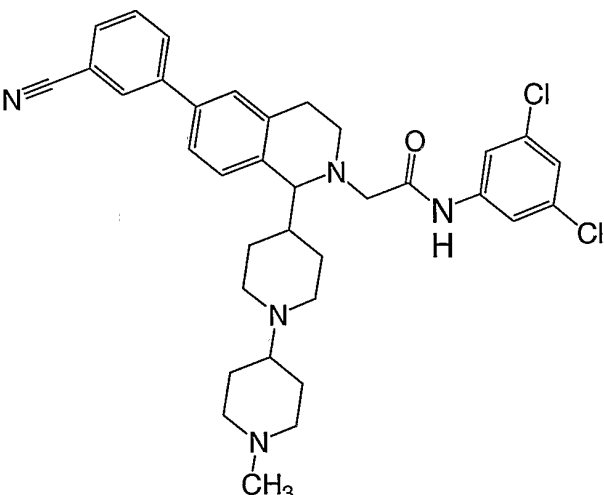
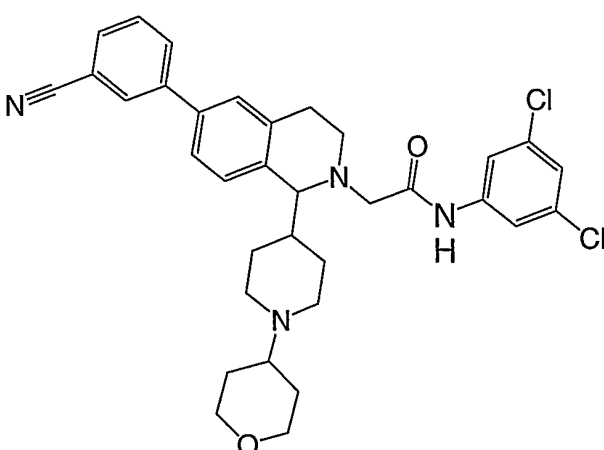
【化 3 7】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
19		$C_{36}H_{34}Cl_2N_4O$	609.605	609.1
20		$C_{29}H_{28}Cl_2N_4O$	519.479	519.1
21		$C_{34}H_{38}Cl_2N_4O_2$	605.614	605.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 5 8 】

【化 3 8】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
22		$C_{36}H_{40}Cl_2N_4O$	615.652	615.1
23		$C_{35}H_{39}Cl_2N_5O$	616.64	616.1
24		$C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2$	603.589	603.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 5 9 】

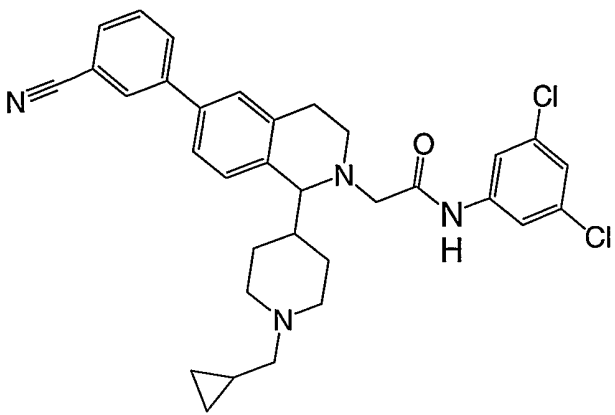
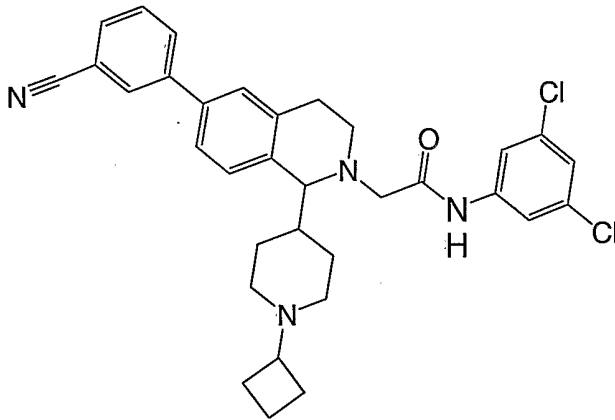
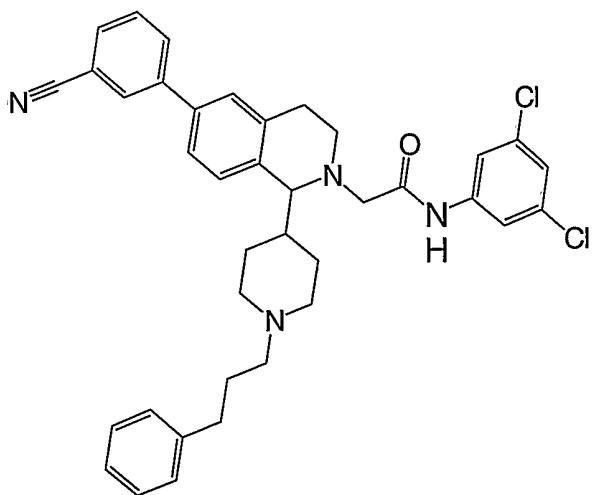
【化 3 9】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
25		$C_{33}H_{34}Cl_2N_4OS$	605.635	605.1
26		$C_{34}H_{32}Cl_2N_4O_2$	599.566	599.1
27		$C_{37}H_{36}Cl_2N_4O_2$	639.631	639.2

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 6 0 】

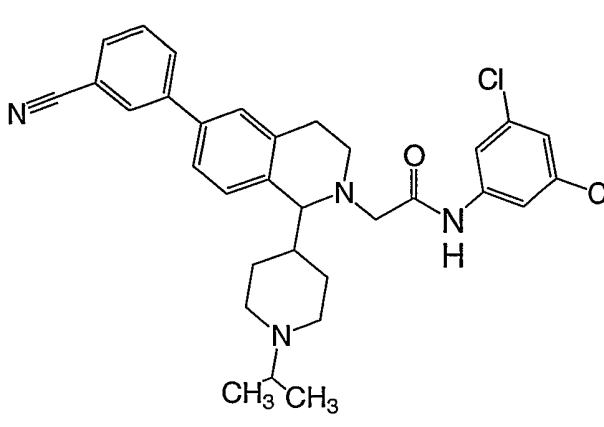
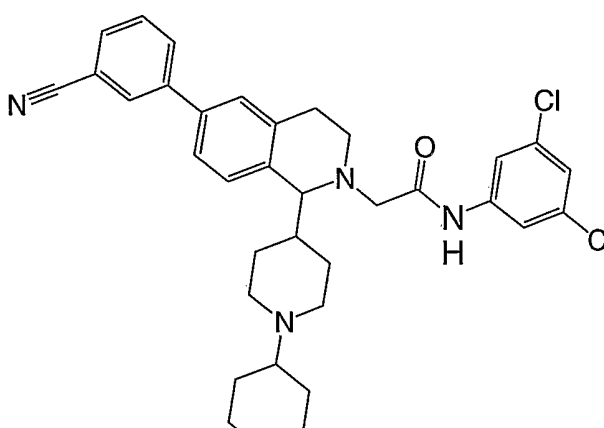
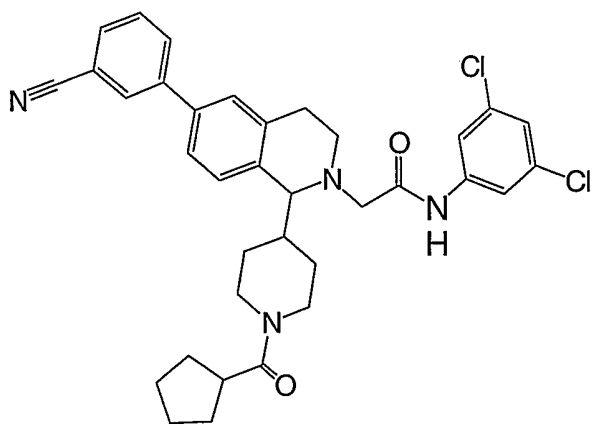
【化 4 0】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
28		$C_{33}H_{34}Cl_2N_4O$	573.571	573.1
29		$C_{33}H_{34}Cl_2N_4O$	573.571	573.1
30		$C_{38}H_{38}Cl_2N_4O$	637.659	637.2

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 6 1 】

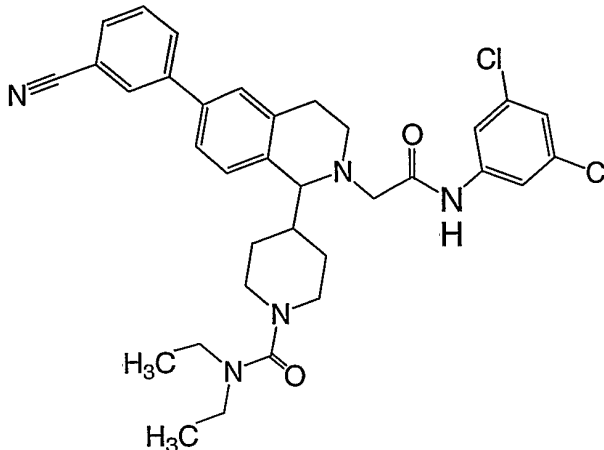
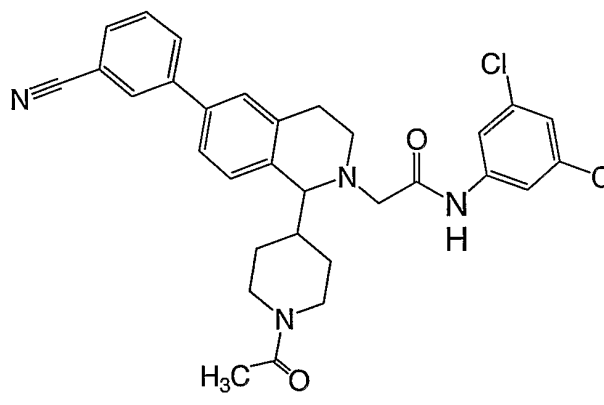
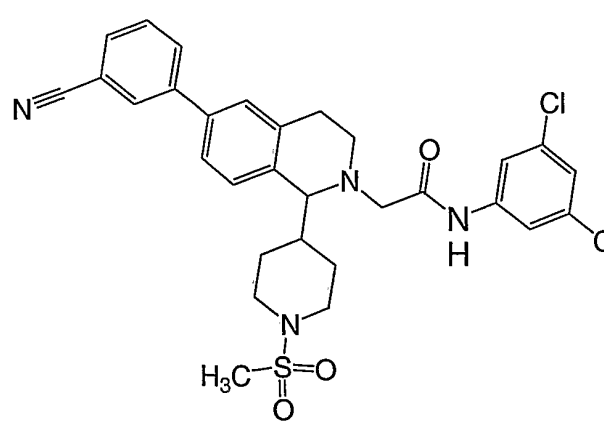
【化 4 1】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
31		$C_{32}H_{34}Cl_2N_4O$	561.56	561.1
32		$C_{35}H_{38}Cl_2N_4O$	601.625	601.1
33		$C_{35}H_{36}Cl_2N_4O_2$	615.609	615.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 6 2 】

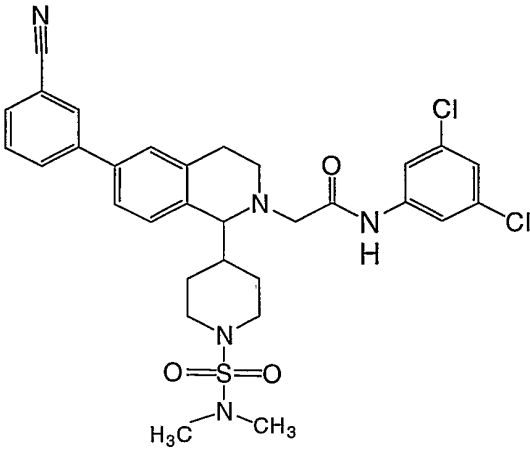
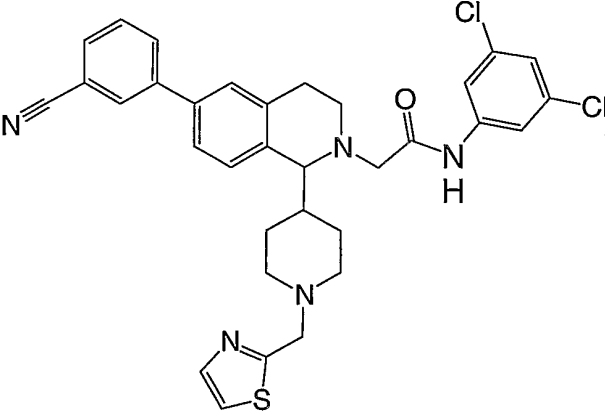
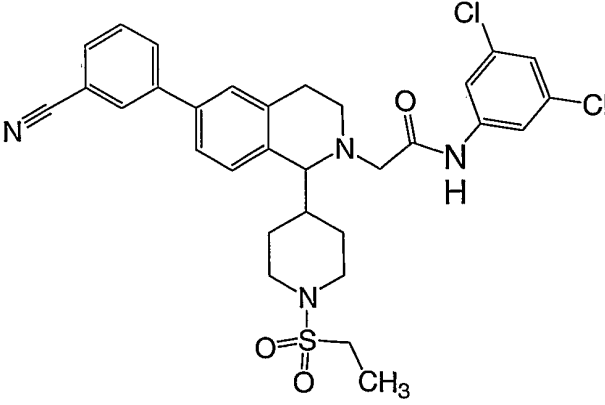
【化 4 2】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
34		$C_{34}H_{37}Cl_2N_5O_2$	618.612	618.1
35		$C_{31}H_{30}Cl_2N_4O$	561.516	561.1
36		$C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_3S$	597.569	597.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 6 3 】

【化 4 3】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
37		$C_{31}H_{33}Cl_2N_5O_3S$	626.61	626.1
38		$C_{33}H_{31}Cl_2N_5OS$	616.618	616.1
39		$C_{31}H_{32}Cl_2N_4O_3S$	611.596	611.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 6 4 】

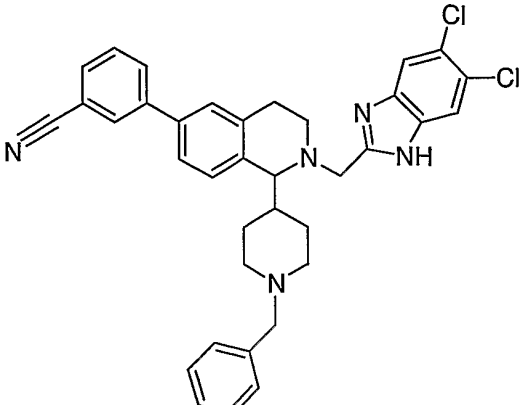
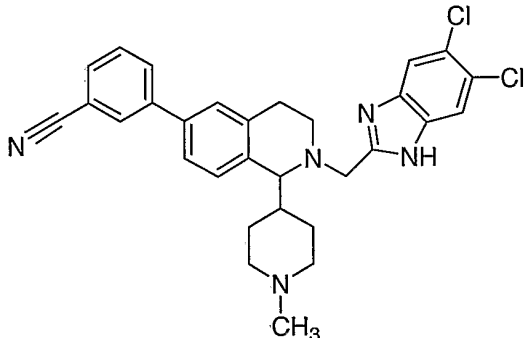
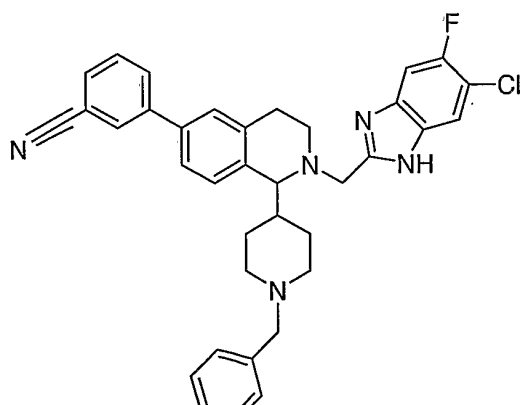
【化 4 4】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
40		$C_{35}H_{32}Cl_2N_4O$	595.578	595.1
41		$C_{35}H_{32}Cl_2N_4O$	595.578	595.1
42		$C_{36}H_{35}N_5$	537.70	538.1

(表 1 - 実施例 1 ~ 4 5 (続き))

【 0 1 6 5 】

【化 4 5】

実施例	分子構造	分子式	分子量	観察された m/z
43		$C_{36}H_{33}Cl_2N_5$	606.59	606.1
44		$C_{30}H_{29}Cl_2N_5$	530.49	530.1
45		$C_{36}H_{33}ClFN_5$	590.13	590.3

式 1 の化合物は、MCHレセプター拮抗活性を示し、その拮抗活性は、肥満および過食症、ならびに糖尿病のような障害、ならびに摂食障害を一般に処置するための薬学的活性と相関した。

【0166】

実施例 1 ~ 45 の化合物 (表 1 に示される構造) を、MCHレセプター拮抗活性について以下に記載されるように試験した。特に好ましい化合物についての解離定数を、表 2 に示す。他の化合物の結果を表 3 に示す。ここでその化合物は、1 nM ~ 100 nM の K_i 値については「A」、100 nM より大きく 500 nM 未満の K_i 値については「B」、500 nM を超える K_i 値については「C」とランク付けした。

【0167】

(表 2 - MCHレセプター活性 (好ましい化合物))

10

20

30

40

50

【 0 1 6 8 】

【 化 4 6 】

実施例番号

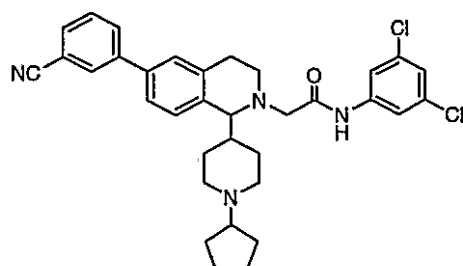
分子構造

平均

KiMCH

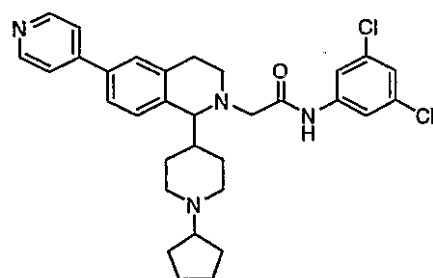
11.2

1



10

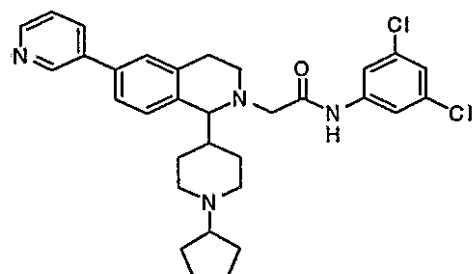
12



24

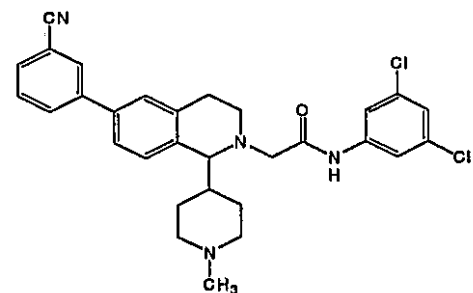
20

16



23

17



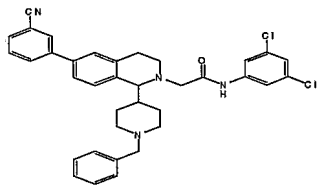
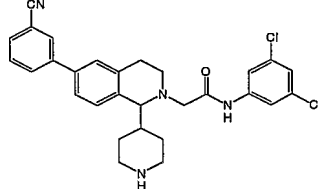
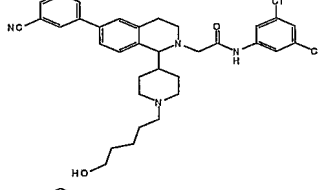
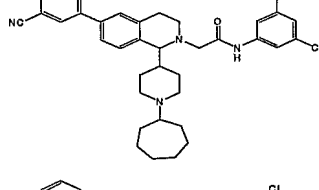
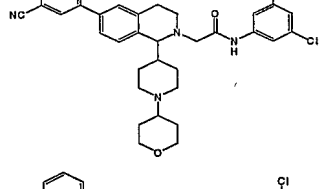
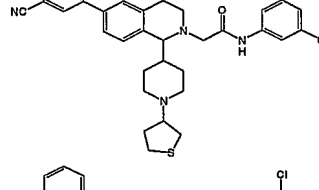
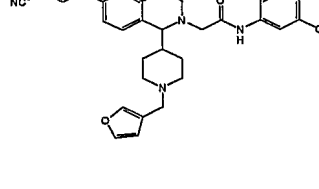
22

30

(表2 - MCHレセプター活性(続き)(好ましい化合物))

【 0 1 6 9 】

【化 4 7】

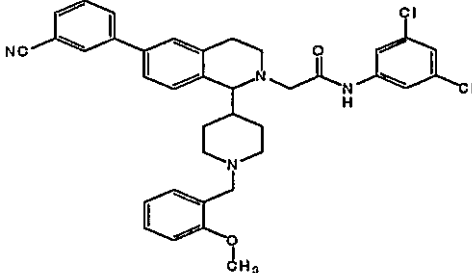
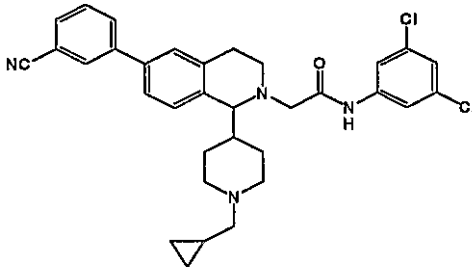
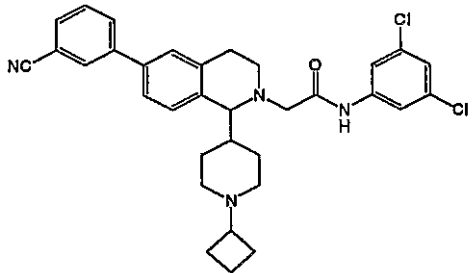
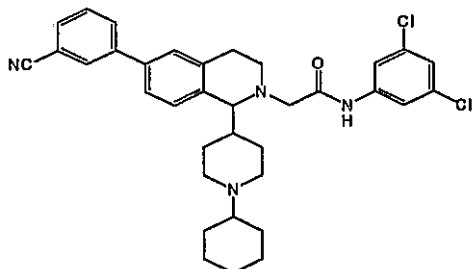
実施例番号	分子構造	平均 KiMCH	
19		23	
20		26	10
21		6.8	
22		10	20
24		6.4	
25		7	30
26		14	

(表 2 - MCHレセプター活性(続き)(好ましい化合物))
【 0 1 7 0 】

実施例番号

分子構造

平均
KiMCH

27		16	10
28		9.3	20
29		15	30
32		10	

(表3 - MCHレセプター拮抗活性)
【0171】

40

【化 4 9】

実施例の 化合物	平均 MCH Ki
2	B
3	B
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A
10	A
11	C
13	B
14	A
15	B
18	C
19	A
23	A
30	A
31	A
33	C
34	B
35	C
36	C
37	B
38	B
39	C
40	C
41	C
42	B
43	A
44	B
45	A

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/64
A 6 1 K 31/7034 (2006.01)	A 6 1 K 31/7034
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
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
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 サシクマー, サバラクラムガラ ケー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エディソン, カンタベリー レーン 2 1

(72)発明者 ウ, ウェン - リアン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エディソン, ロニー ロード 5

(72)発明者 バーネット, デュアン エー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 4, バーナーズビル, チェスナット アベニュー 9

(72)発明者 チャン, リー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 1 7, エディソン, ホライゾン ドライブ 2 6 1

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特開2 0 0 1 - 2 9 4 5 7 5 (J P , A)

特表2 0 0 5 - 5 3 5 6 4 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)

MARPAT (STN)