

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3711238号
(P3711238)

(45) 発行日 平成17年11月2日(2005.11.2)

(24) 登録日 平成17年8月19日(2005.8.19)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 D 487/04
A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 5/00C O 7 D 487/04 1 4 O
A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 5/00

請求項の数 2 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-506207 (P2000-506207)
 (86) (22) 出願日 平成10年7月10日 (1998.7.10)
 (65) 公表番号 特表2001-512729 (P2001-512729A)
 (43) 公表日 平成13年8月28日 (2001.8.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB1998/001053
 (87) 国際公開番号 W01999/007703
 (87) 国際公開日 平成11年2月18日 (1999.2.18)
 審査請求日 平成12年2月4日 (2000.2.4)
 (31) 優先権主張番号 60/054,734
 (32) 優先日 平成9年8月5日 (1997.8.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100071124
 弁理士 今井 庄亮
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠式
 (74) 代理人 100075236
 弁理士 栗田 忠彦
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰

最終頁に続く

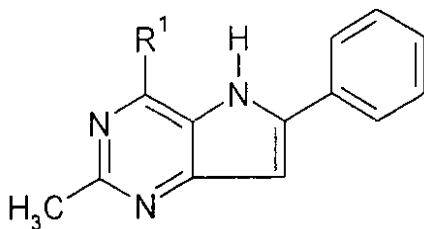
(54) 【発明の名称】 神経ペプチドY受容体アンタゴニストとしての4-アミノピロール(3,2-d)ピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

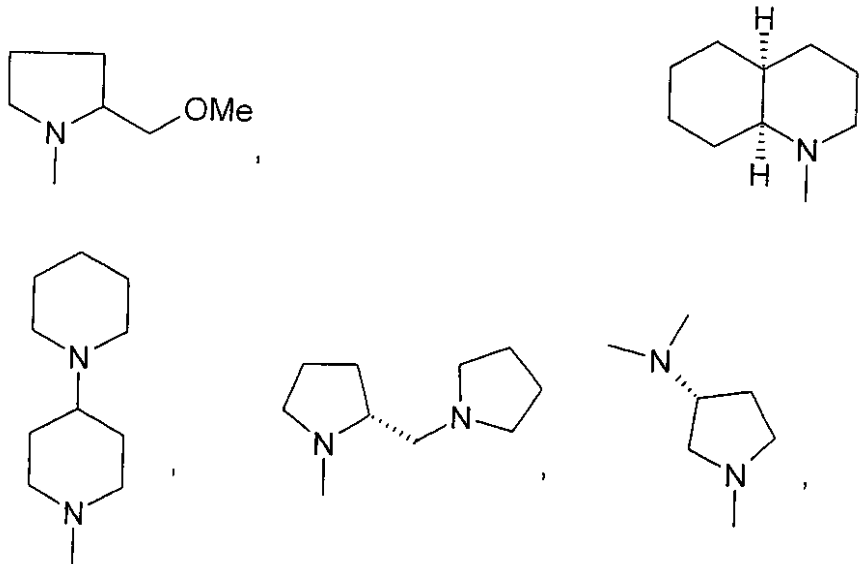
式：

【化1】



の化合物、又はそれらの製剤的に許容される塩
 [式中、R¹は

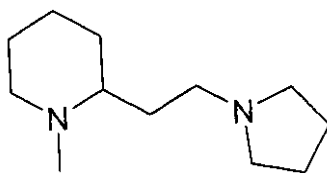
【化 2】



10

および

【化 3】



20

から選択される]。

【請求項 2】

(S)-4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン；

(RS)-2-メチル-6-フェニル-4-[2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-1-イル]-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン；

30

1-(2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-デカヒドロキノリン；

1'-(2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-[1,4']ビペリジニル；

(R)-4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン；

(S)-2-メチル-6-フェニル-4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン；及び

(R)-ジメチル-[1-(2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-アミン；

40

からなる群から選択される化合物、またはそれらの製剤的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、哺乳動物神経ペプチド受容体に対して選択的に結合する、ある置換4-アミノピロール(3,2-d)ピリミジン誘導体の使用に関する。更に、本発明は、摂食障害及びある心臓血管疾患のような神経ペプチドYの過剰に関連する状態の治療におけるこのような化合物及び組成物の使用に関する。

【0002】

【従来の技術】

50

1982年に初めて単離されたペプチドである神経ペプチドYは、中枢及び末梢の神経中に広く分布し、そして脳及び末梢における多数の生物学的作用に関与している。種々の動物実験は、神経ペプチドY受容体の活性化が、血管収縮〔ヴァーレストェット (Wahlestedt) ら, Regul.Peptides,13:307-318(1986), マッコリー (McCauley) 及びウェストファル (Westfall), J.Pharmacol.Exp.Ther.261:863-868(1992), 及びグランドマー (Grundemar) ら, Br.J.Pharmacol.105:45-50(1992)〕；及び完了行動の刺激〔フラッド (Flood) 及びモーリー (Morley), Peptides,10:963-966(1989), レイボヴィッツ (Leibowitz) 及びアレキサンダー (Alexander), Peptides,12:1251-1260(1991), 及びスタンリー (Stanley) ら, Peptides,13:581-587(1992)〕に関係していることを示した。

【0003】

10

グランドマー及びハーカンソン (Hakanson), TiPS,1994年5月〔第15巻〕,153-159頁は、動物において、神経ペプチドYが食物摂取の強力な刺激剤であり、そして高血圧症をもたらす血管収縮の誘導物質であることを述べている。彼らは、更に、神経ペプチドY (NPY) の低いレベルが食欲の喪失に関係していることを指摘している。これらの報告は、このタンパク質の活性を阻害する化合物が、動物の高血圧症及び食欲を減少させるであろうと明示している。

【0004】

E P 0759441号及びU. S. 5,576,337号は、神経ペプチドYに関する生理的障害には、血管痙攣、心不全、ショック、心臓肥大、増加血圧、アングナ、心筋梗塞、突然心臓死、不整脈、末梢血管病、及び損なわれた体液流、異常塊輸送 (abnormal mass transport) 又は腎不全などの異常腎症状のような心臓、血管又は腎系に関する障害又は疾患；例えば、冠動脈手術並びに胃腸管の外科的処置及び手術中又は後の増加した交感神経活性に関する症状；脳梗塞、神経変性、てんかん、発作及び発作に関する症状、脳血管痙攣及び出血、うつ病、不安、精神分裂病、及び痴呆などの大脳疾患及び中枢神経系に関する疾患；痛み又は痛覚に関する症状；種々の型のイレウス、尿失禁及びクローン病などの異常な胃腸管運動性及び排泄に関する疾患；食欲不振及び代謝障害などの異常な飲食物摂取障害；性的機能不全及び生殖障害に関する疾患；炎症に関係した症状又は障害；喘息及び喘息に関する症状、及び気管支収縮などの呼吸器疾患；及び黄体化ホルモン、成長ホルモン、インスリン及びプロラクチンなどの異常なホルモン放出に関する疾患が含まれることを報告している。

20

30

【0005】

WO 96/14307号は、ヒト神経ペプチドY1受容体に対して選択的に結合する置換ベンジルアミン誘導体を記載している。

【0006】

ある4-アミノピロール (3, 2-d) ピリジンの合成は、Pharm.Chem.J.22,185(1988)；8, 14(1974)；及び7,19(1973)に記載されている。これら化合物は、抗細菌活性及び抗腫瘍活性を有することが報告された。

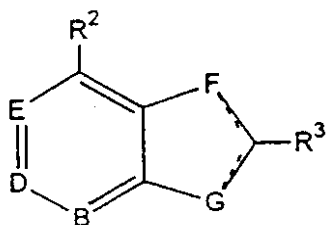
【0007】**【課題を解決するための手段】**

本発明は、次式の化合物を提供する。

40

式 I :

【0008】**【化34】**



【0009】

式中：

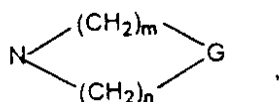
B、D及びEは独立に、 CR^1 、 CR^9 、及びNから選択され、但しB、D及びEの少なくとも一つは CR^1 、又は CR^9 でなければならず、B、D及びEの少なくとも一つはNでなければならず；F及びGはN、 NR^4 、及び CR^5 から選択され、但しF及びGの少なくとも一つはN又は NR^4 でなければならず；点線の一方は結合を表し、他方は結合を表さ

ず；B及びEが共にNであるとき、F及びGの一つは CR^5 でなければならず；
 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^9 は独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ チオアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ペルフルオロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ペルフルオロアルコキシ、 $(CH_2)_n - (C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n (C_3 \sim C_7)$ シクロアルケニル、及び $(CH_2)_n Ar$ から選択され、このとき各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリサイクリック及びAr基は独立に、Br、Cl、F、 NR^6R^7 、 $O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NO_2 、CN、COOH、OH、及びSHからなる群より選択される1～3の置換基で置換されていてもよく；

R^2 は NR^6R^7 、

【0010】

【化35】



【0011】

$NH(CH_2)_n Ph$ 、 $NH(CH_2)_n (C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $NH(CH_2)_n$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルケニル、 $NH(CH_2)_n$ モルホリニル、 $NH(CH_2)_n$ ピペラジニル、又は $NH(CH_2)_n$ ピリミジニルであり、このとき各々の環は独立に、Br、Cl、F、 NR^6R^7 、 $O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $S(O)_m (C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NO_2 、CN、COOH、OH、及びSHからなる群より選択される1～3の置換基で置換されていてもよく；又は

R^2 は

【0012】

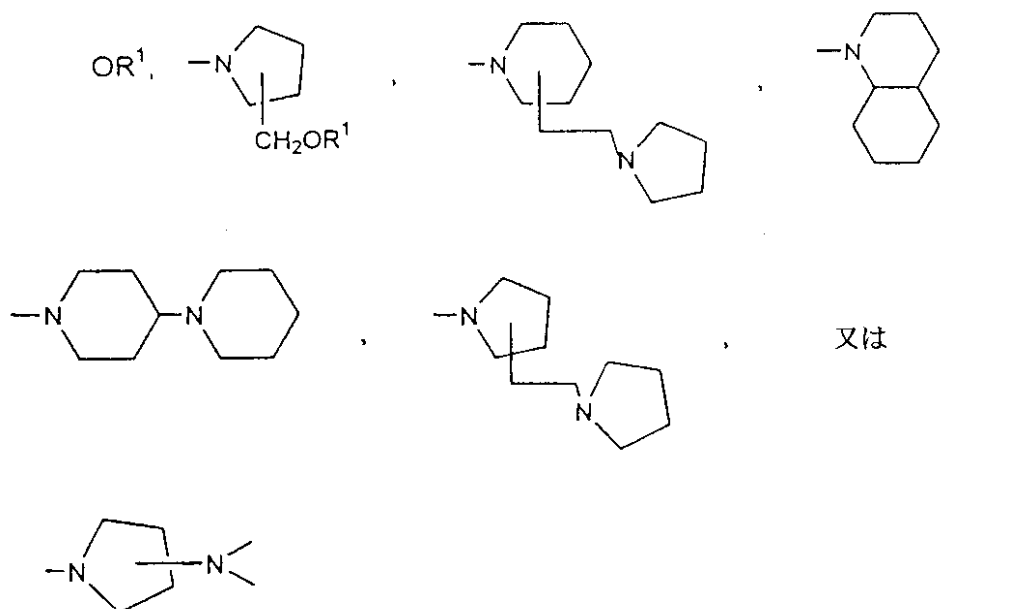
【化36】

10

20

30

40



10

【0013】

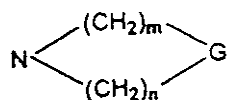
であり；

このとき R^2 が

20

【0014】

【化37】



【0015】

である場合、 m 又は n が0であるとき、他方の m 又は n は2以上でなければならず； G はS、O、 NR^8 、又は結合であり； R^8 は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル若しくはアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-C(=O)-、又はアリール-C(=O)-であり；

30

R^6 及び R^7 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(CH_2)_k N [(C_1 \sim C_6) \text{アルキル}]_2$ 、及び $(CH_2)_k OH$ から選択され；

n は0～6の整数であり；

m は0～2の整数であり；

k は2～4の整数であり；

Ar は芳香族性炭化水素、又は窒素、硫黄、若しくは酸素の原子のうちの少なくとも一つの原子を有する、3～7原子複素環、若しくは2環式複素環であり；

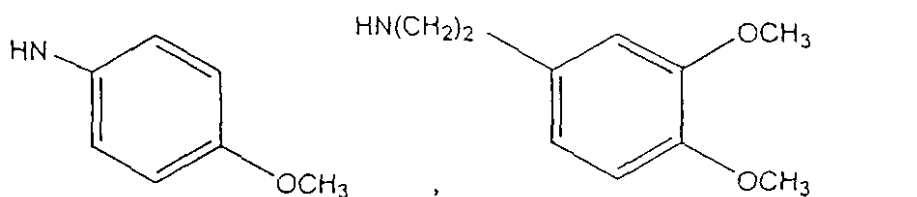
但し F が NR^4 であり、 G が CR^5 であり、 B 及び E が N であり、 D が CR^1 であり、 R^1 がメチルであり、 R^3 がフェニルであり、並びに R^4 及び R^5 が水素である場合、 R^2 は

40

【0016】

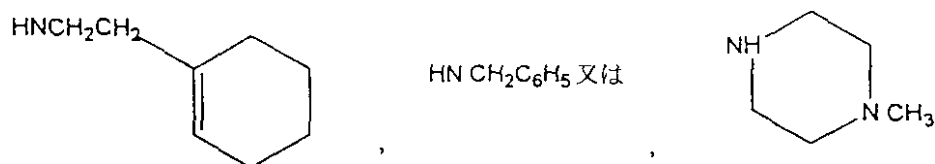
【化38】

NEt_2 , $\text{HN}(\text{CH}_2)_2 \text{NEt}_2$, $\text{HN}(\text{CH}_3)_2 \text{COOH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, HNPh , $\text{HN}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$,



10

ピペリジニル, モルホリニル, NHNH_2 , $\text{HNCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HN}(\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3$, $\text{HNCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{HNCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{HNCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,



20

【0017】

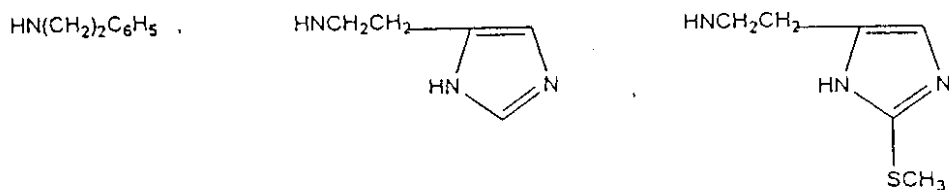
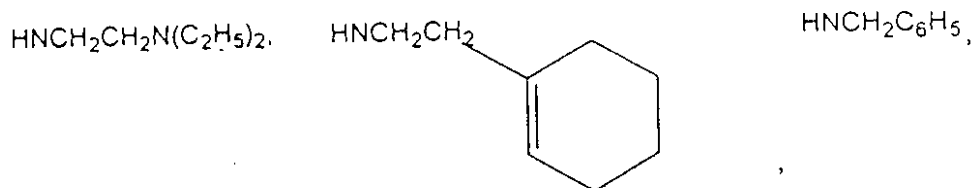
ではなく；

但し F が NR^4 であり、G が CR^5 であり、B 及び E が N であり、D が CR^1 であり、 R^1 及び R^3 が共にメチルであり、並びに R^4 及び R^5 が共に水素である場合、 R^2 は

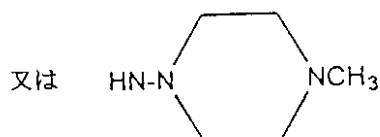
【0018】

【化39】

30



40



【0019】

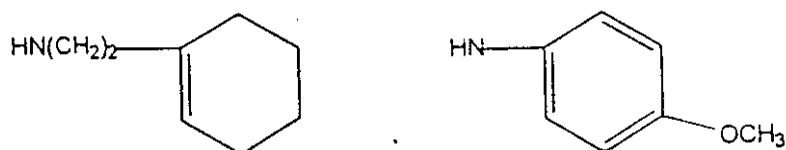
50

ではなく；

但し F が NR^4 であり、G が CR^5 であり、B 及び E が N であり、D が CR^1 であり、並びに R^3 、 R^4 及び R^5 が水素である場合、 R^1 及び R^2 は同じではなく、並びに

【0020】

【化40】



10

【0021】

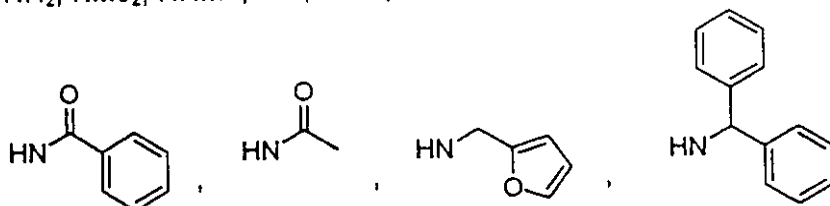
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、又は HNPh ではなく；

但し B、F が N であり、G が NR^4 であり、D が CR^1 であり、E が CR^9 であり、並びに R^1 、 R^3 及び R^4 が H である場合、 R^2 は

【0022】

【化41】

NH_2 , NMe_2 , NHMe , OH , OMe ,



20

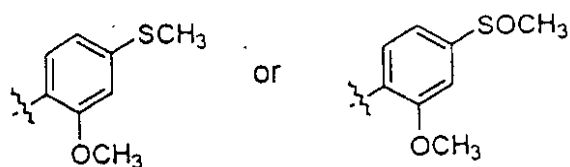
【0023】

ではなく；

B 及び G が N であり、F が NR^4 であり、E が CR^9 であり、D が CR^1 であり、 R^1 、 R^4 及び R^9 が H であり、並びに R^2 が OMe である場合、 R^3 は

【0024】

【化42】



30

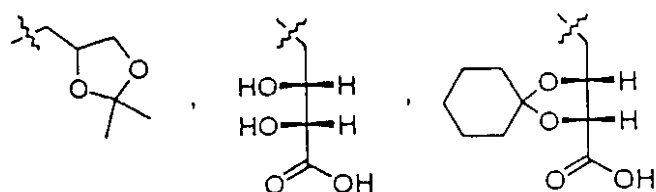
【0025】

ではなく；

B 及び G が N であり、F が NR^4 であり、E が CR^9 であり、D が CR^1 であり、 R^1 、 R^3 及び R^9 が H であり、並びに R^2 が NH_2 である場合、 R^4 は

【0026】

【化43】



40

50

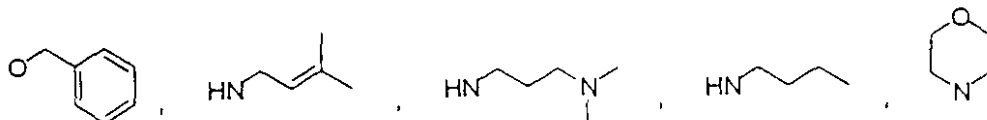
【0027】

ではなく；

B及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Eが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 及び R^9 がHであり、並びに R^3 及び R^4 が CH_3 である場合、 R^2 は

【0028】

【化44】



10

【0029】

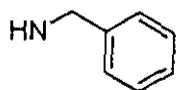
ではなく；

B及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Eが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 及び R^9 がHであり、 R^3 が CH_3 であり、並びに R^4 が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である場合、 R^2 は

【0030】

【化45】

NH_2 又は



20

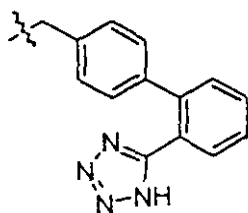
【0031】

ではなく；

B及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Eが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 が CH_3 であり、 R^3 が CH_3 であり、 R^9 がHであり、並びに R^4 が

【0032】

【化46】



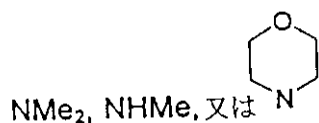
30

【0033】

である場合、 R^2 は

【0034】

【化47】



40

【0035】

ではなく；

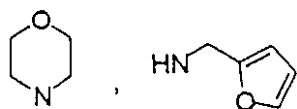
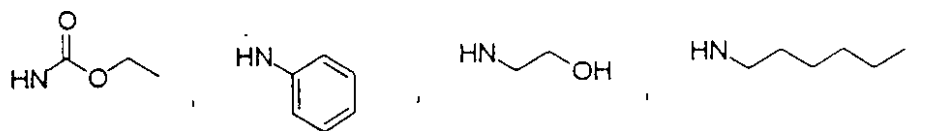
E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、並びに R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^9 がHである場合、 R^2 は

【0036】

【化48】

50

NH_2 , OH , OCH_3 , NMe_2 , NHEt , NHMe ,



10

【0037】

ではなく；

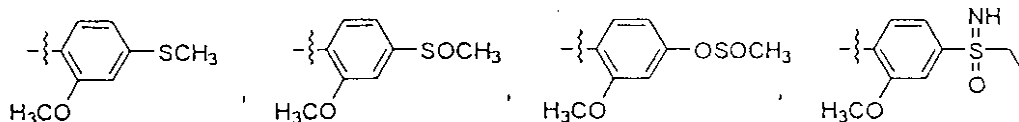
E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 が CH_3 であり、並びに R^3 、 R^4 及び R^9 がHである場合、 R^2 は NH_2 、又はOHではなく；

E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、並びに R^3 、 R^4 及び R^9 がHである場合、 R^2 は NH_2 、又はOHではなく；

E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 、 R^4 及び R^9 がHであり、並びに R^2 が OCH_3 である場合、 R_3 は

【0038】

【化49】



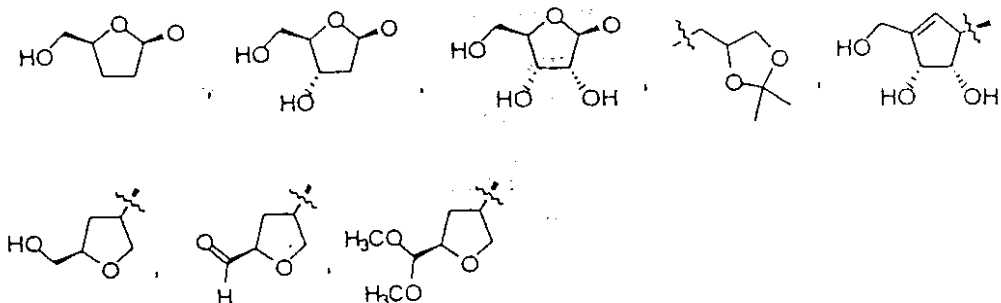
【0039】

ではなく；

E及びGがNであり、Fが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^2 が NH_2 であり、並びに R^1 、 R^3 及び R^9 がHである場合、 R^4 は CH_3 、又は

【0040】

【化50】



40

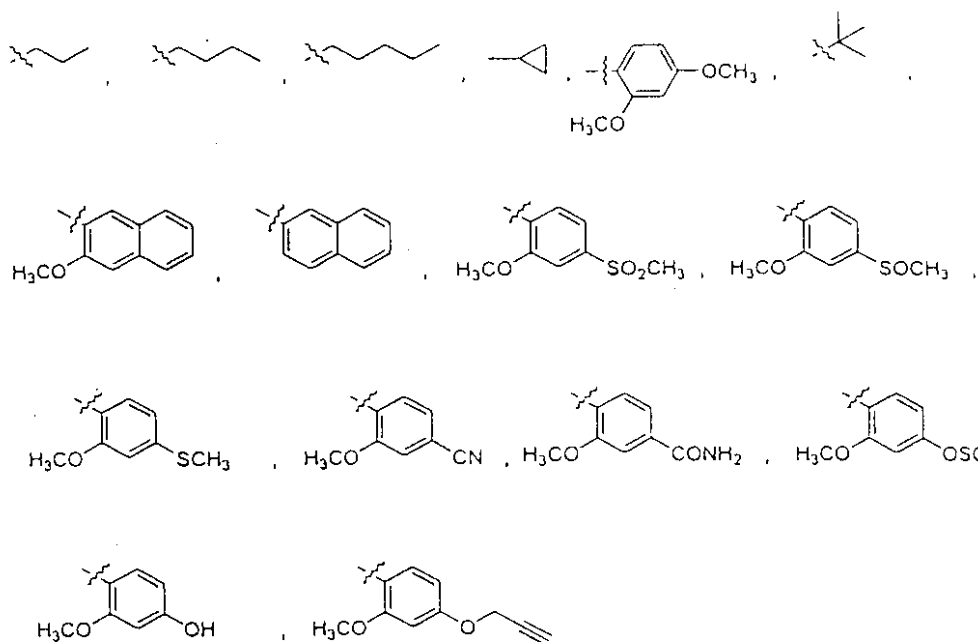
【0041】

ではなく；

E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^2 がOHであり、並びに R^1 、 R^4 及び R^9 がHである場合、 R^3 は CH_3 、Et、又は

【0042】

【化51】



10

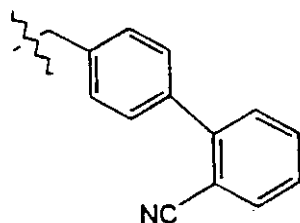
【0043】

ではなく；

E及びGがNであり、Fが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^2 がOHであり、 R^1 及び R^9 がHであり、並びに R^4 が

【0044】

【化52】



30

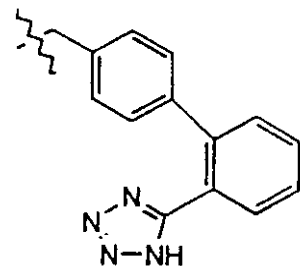
【0045】

である場合、 R^3 はEt、シクロプロピル、プロピル、又はブチルではなく；

E及びGがNであり、Fが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^2 がOHであり、 R^1 及び R^9 がHであり、並びに R^4 が

【0046】

【化53】



40

【0047】

である場合、 R^3 はEt、シクロプロピル、プロピル、又はブチルではなく；

E及びGがNであり、Fが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^2 がOHであり、 R^1 及び R^9 がHであり、並びに R^3 が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ である場合、 R^4 は

【0048】

50










Chemical structures of three monomers:

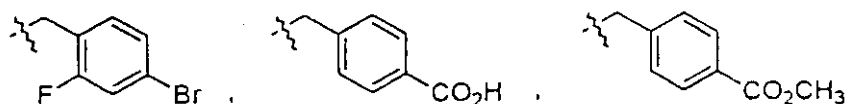
- Monomer 1: 4-(4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl)benzoic acid
- Monomer 2: 4-(4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl)benzoic acid methyl ester
- Monomer 3: 4-(4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl)benzoic acid methyl ester with a triphenylmethyl group

CC(C)NCC(O)CO, CC(C)N(C)CC(O)CO, CC(C)N1C(=O)OCC1CO

50

【0052】

【化56】



【0053】

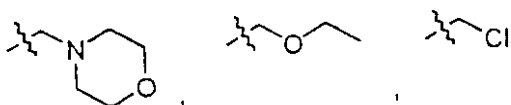
ではなく；

E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 及び R^9 がHであり、 R^2 が $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$ であり、並びに R^3 が CH_3 である場合、 R^4 は C 10
 $\text{H}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ではなく；

E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 及び R^9 がHであり、 R^2 が $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$ であり、並びに R^4 が $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ である場合、 R^3 は

【0054】

【化57】



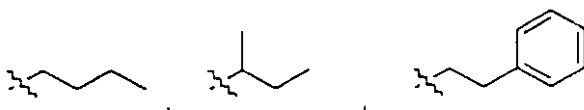
【0055】

ではなく；

E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 及び R^9 がHであり、 R^2 が NH_2 であり、並びに R^3 が CH_3 である場合、 R^4 は

【0056】

【化58】



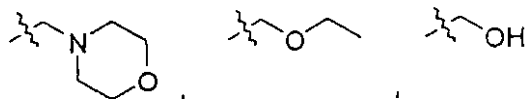
【0057】

ではなく；

E及びFがNであり、Gが NR^4 であり、Bが CR^9 であり、Dが CR^1 であり、 R^1 及び R^9 がHであり、 R^2 が NH_2 であり、並びに R^4 が $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ である場合、 R^3 は

【0058】

【化59】



【0059】

ではない。

そして、次の化合物は本発明には含まれない。

【0060】

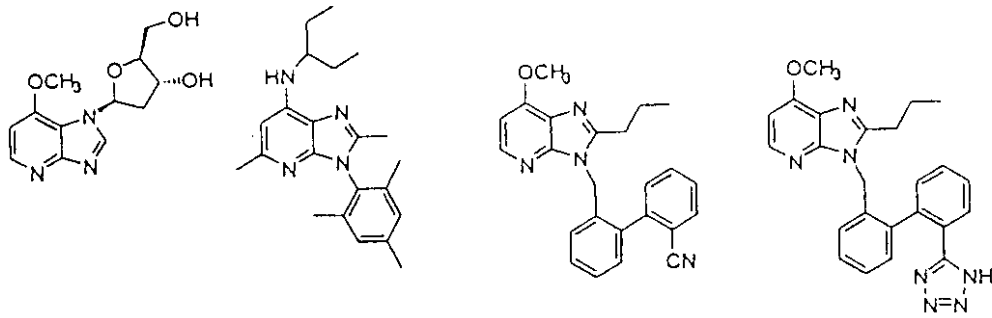
【化60】

10

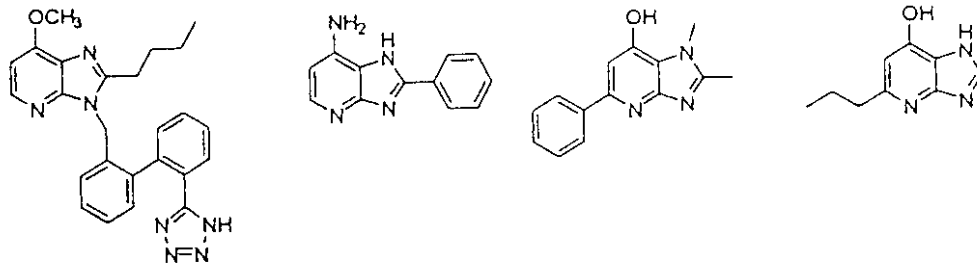
20

30

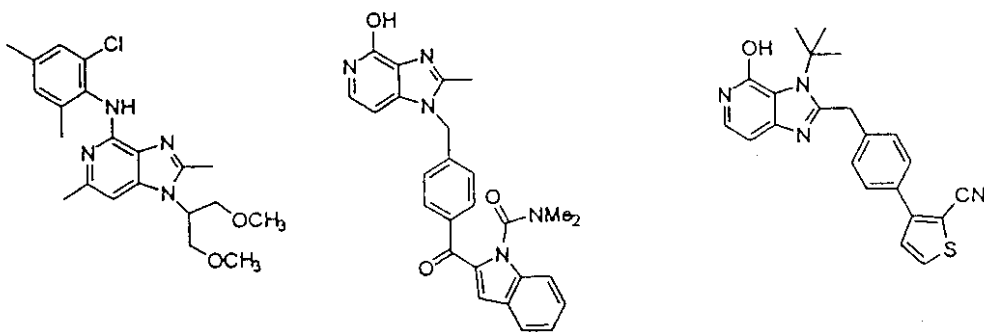
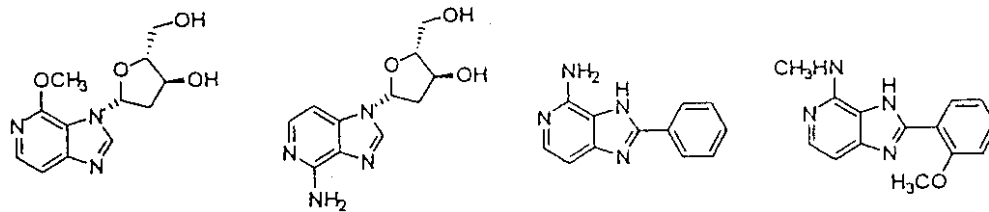
40



10



20



30

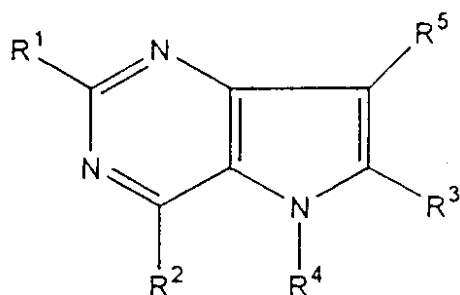
【0061】

本発明は、次式の化合物、及びその薬学的に許容できる塩をも提供する。

【0062】

【化61】

40



【0063】

50

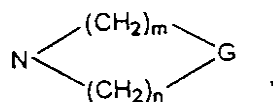
式中：

R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ チオアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ペルフルオロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ペルフルオロアルコキシ、 $(CH_2)_n$ フェニル、 $(CH_2)_n$ ピリジル、 $(CH_2)_n$ ピリミジル、 $(CH_2)_n$ $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルケニル、 $(CH_2)_n$ フラニル、及び $(CH_2)_n$ チエニルから選択され、このとき各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、フェニル、複素環式及びアリサイクリック基は独立に、Br、Cl、F、 NR^6R^7 、 $O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $S(O)_m$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NO_2 、CN、COOH、OH、及びSHからなる群より選択される1～3の置換基で置換されていてもよく；
 R^2 は NR^6R^7 、

10

【0064】

【化62】



【0065】

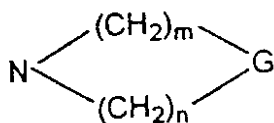
$NH(CH_2)_nPh$ 、 $NH(CH_2)_n(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $NH(CH_2)_n(C_3 \sim C_7)$ シクロアルケニル、 $NH(CH_2)_n$ モルホリニル、 $NH(CH_2)_n$ ピペラジニル、又は $NH(CH_2)_n$ ピリミジニルであり、このとき各々の環は独立に、Br、Cl、F、 NR^6R^7 、 $O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $S(O)_m$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NO_2 、CN、COOH、OH、及びSHからなる群より選択される1～3の置換基で置換されていてもよく；

20

このとき R^2 が

【0066】

【化63】



30

【0067】

である場合、 m 又は n が0であるとき、他方の m 又は n は2以上でなければならない； G はS、O、 NR^8 、又は結合であり； R^8 は水素、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル若しくはアリールであり；

R^6 及び R^7 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(CH_2)_kN[(C_1 \sim C_6)$ アルキル]₂、及び $(CH_2)_kOH$ から選択され；

n は0～6の整数であり；

40

m は0～2の整数であり；

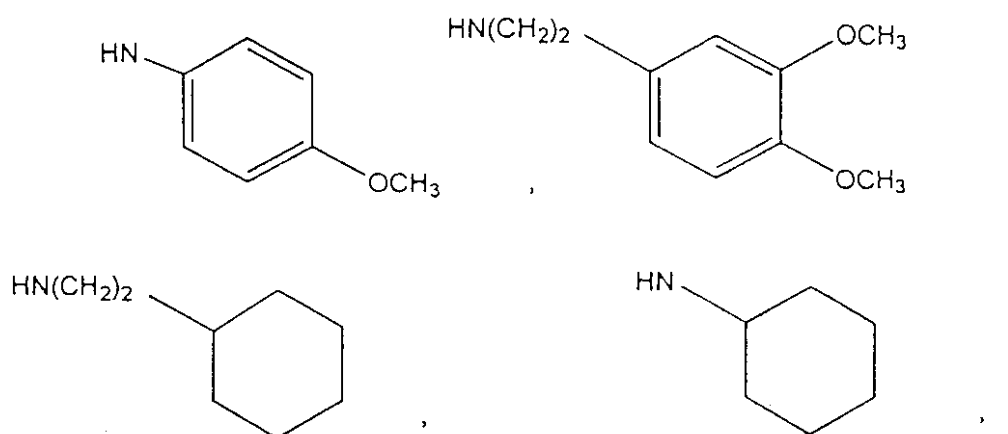
k は2～4の整数であり；

但し R^1 がメチルであり、 R^3 がフェニルであり、並びに R^4 及び R^5 が水素である場合、 R^2 は

【0068】

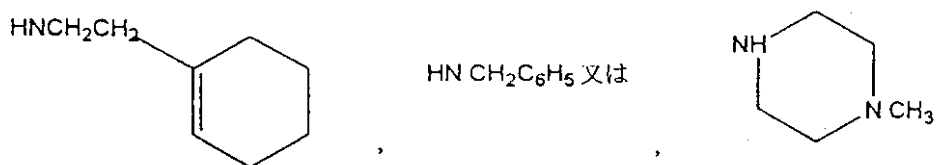
【化64】

NET₂, HN(CH₂)₂ NET₂, HN(CH₃)₂ COOH, HNCH₂CH₂OH, HNPh, HN(CH₂)₂Ph,



10

ピペリジニル, モルホリニル, NHNH₂, HNCH(CH₃)₂, HN(CH₂)₃ CH₃, HNCH₂CH(CH₃)₂, HNCH(CH₃)CH₂(CH₂)₃CH₃, HNCH₂CH=CH₂,



20

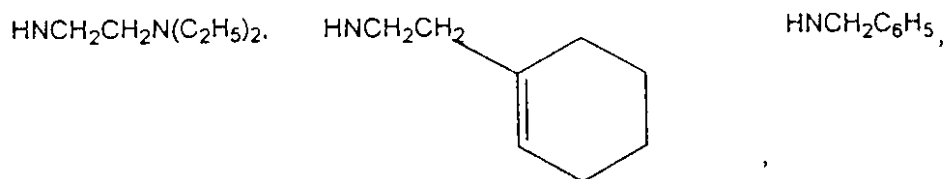
【0069】

ではなく；

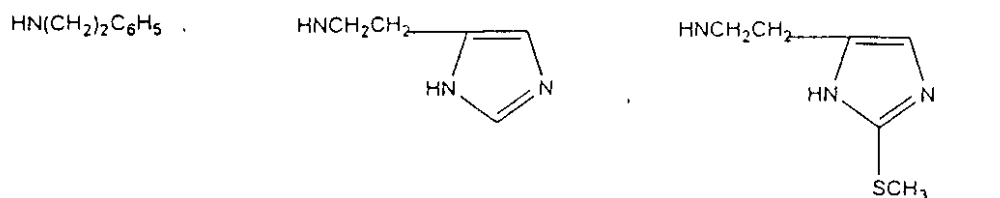
但し R¹ 及び R³ が共にメチルであり、並びに R⁴ 及び R⁵ が共に水素である場合、R² は

【0070】

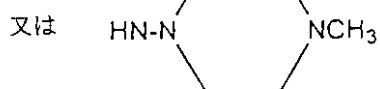
【化65】



30



40



【0071】

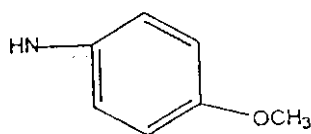
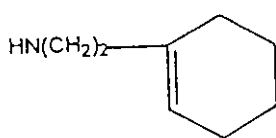
ではなく；

但し R³、R⁴ 及び R⁵ が水素である場合、R¹ 及び R² は同じではなく、並びに

50

【0072】

【化66】



【0073】

N(CH₃)₂、又はHNPhではない。]

他の態様において、本発明は、次からなる群より選択される化合物を提供する。

10

【0074】

2-メチル-4-イソプロピルアミノ-6-フェニルピロロ (phenylpyrrolo) [3, 2-d] ピリミジン;

6-メチル-2-フェニル-4-ピロリジン-1-イル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン;

5-メチル-7-ピロリジン-1-イル-2-チアゾール-2-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

2-シクロヘキシル-5-メチル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

20

2-(2, 4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-5-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

7-メトキシ-5-メチル-2-フェニル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

5-メチル-2-ピリジン-4-イル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

5-メチル-2-ピリジン-3-イル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

5-メチル-2-ピリジン-2-イル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

30

2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-7-ピペリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

(S)-4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル-2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン;

(RS)-2-メチル-6-フェニル-4-[2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-1-イル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン;

5-メチル-2-フェニル-7-ピロリジン-1-イル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

5-メチル-2-フェニル-7-ピペリジン-1-イル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン;

40

1-(2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-デカヒドロキノリン;

1'-(2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-[1, 4'] ビピペリジンイル (bipiperidinyI);

(R)-4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン;

(S)-2-メチル-6-フェニル-4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン; 及び

(R)-ジメチル-[1-(2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-アミン。

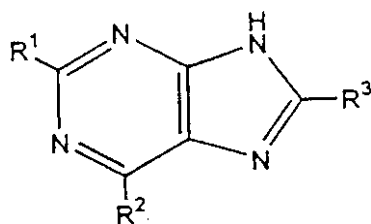
50

【0075】

他の態様において、本発明は次の構造の化合物を提供する。

【0076】

【化67】



10

【0077】

式中、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 はAr、又は R_2 であり、 R^2 、 R^3 及びArは上に記載された定義を有する。

【0078】

他の実施態様において、本発明は、神経ペプチドYの過剰に特徴付けられた、又は関連づけられた、哺乳類を対象とする病的状態又は生理的障害を阻止する又は緩和する方法であって、そのような対象に有効量の式Iの化合物を投与することを含む、前記方法を提供する。

20

【0079】

本発明の化合物は、本質的には塩基性であり、種々の無機酸及び有機酸と広範囲の種々の塩を形成することができる。式Iのそのような化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩を製造するために用いることのできる酸は、毒性のない酸付加塩を形成するもの、即ち、薬学的に許容しうるアニオンを含むものである。例えば、塩酸塩、臭酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、二硫酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、クエン酸水素塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、二酒石酸塩、アスコルビン酸塩、スクシン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、及びp-トルエンスルホン酸塩がある。

30

【0080】

神経ペプチドY受容体と相互作用のある化合物、及びそれらの受容体における神経ペプチドYの活性を阻害する化合物は、神経ペプチドYに関連づけられる多くの障害の治療に有用である。それ故、本発明は、神経ペプチドY受容体に選択的に結合する式Iの化合物を用いる方法を提供し、肥満症又は過食症を含む摂食障害、及び次の治療に有用である。

【0081】

血管痙攣、心不全、ショック、心臓肥大、増加血圧、アングナ、心筋梗塞、突然心臓死、不整脈、末梢血管病、及び損なわれた体液流、異常塊輸送又は腎不全などの異常腎症状を含む、心臓、血管又は腎系に関する障害又は疾患；

冠動脈手術並びに胃腸管の外科的処置及び手術中又は後を含む、増加した交感神経活性に関する状態；

40

脳梗塞、神経変性、てんかん、発作及び発作に関する状態、脳血管痙攣及び出血、うつ病、不安、精神分裂病、及び痴呆を含む、大脳疾患及び中枢神経系に関する疾患；

痛み又は痛覚に関する状態；

種々の型のイレウス、尿失禁及びクローン病を含む、異常な胃腸管運動性及び排泄に関する疾患；

食欲不振及び代謝障害を含む、異常な飲食物摂取障害；

性的機能不全及び生殖障害に関する疾患；

炎症に関係した状態又は障害；

喘息及び喘息に関する状態、及び気管支収縮を含む呼吸器疾患；及び

50

黄体化ホルモン、成長ホルモン、インスリン及びプロラクチンを含む、ホルモン異常放出に関する疾患。

【0082】

本発明はまた、本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、及び薬学的に許容しうる担体を含む、医薬組成物に関する。

【0083】

本発明はまた、有効量の請求項1に記載の化合物及び β_3 -アドレナリン作用 (adrenergic) 薬剤又はチロミメティック (thyromimetic) 薬剤を含む、肥満症治療のための医薬組成物に関する。

【0084】

好ましい β_3 -アドレナリン作用薬剤は、(4-(2-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ)フェニル)酢酸、並びにその薬学的に許容しうる塩及びプロドラッグである。

【0085】

【発明の実施の形態】

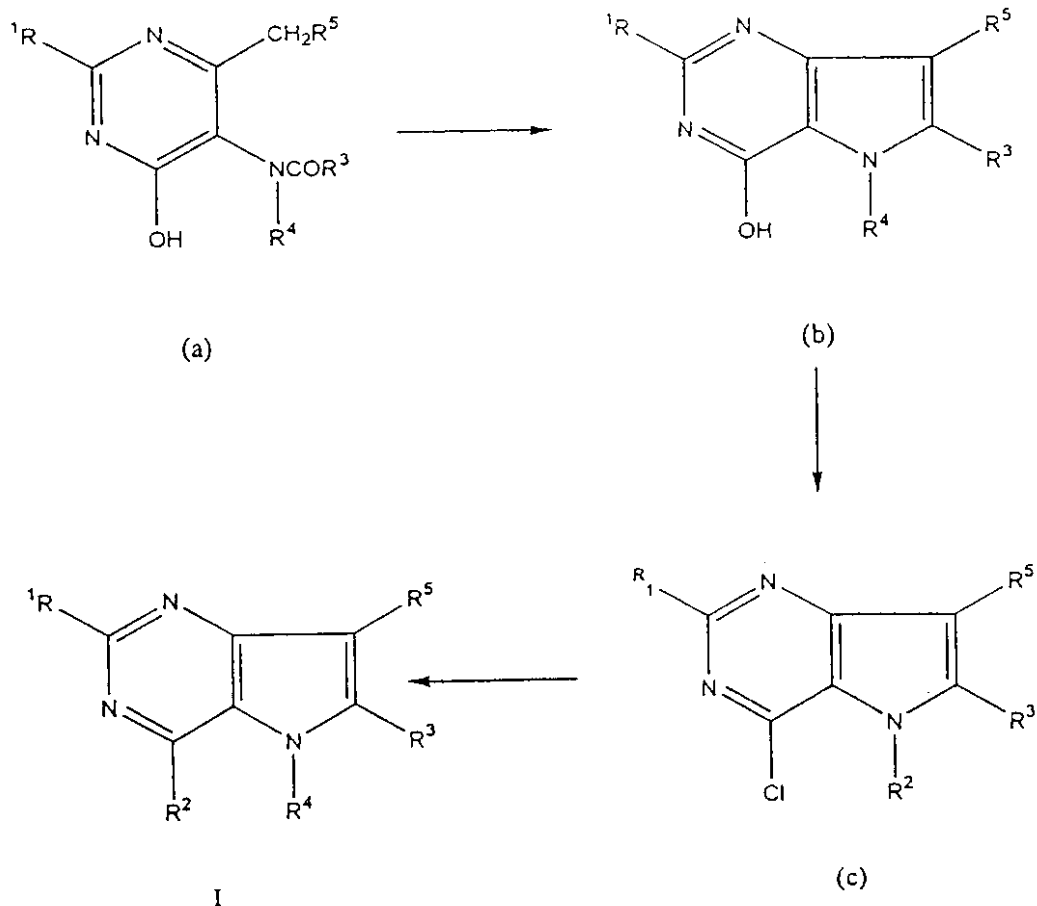
式Iの化合物は、化学文献において公知の方法により製造することができる。化合物は、SokolovaらのPharm. Chem. J. , 8, 14 (1974) 及びibid, 7, 19 (1973)、又はModnikov aらのPharm. Chem. J. , 22, 185 (1988) 中の一般的な方法によって製造することができる。引用することによって上記の文献を本明細書の一部とする。

【0086】

本発明の化合物は、次の一連の反応によって製造することができる。

【0087】

【化68】



【0088】

化合物 (a) 及び (b) はまた、Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 12, 1024 (1964) 及び J

10

20

30

40

50

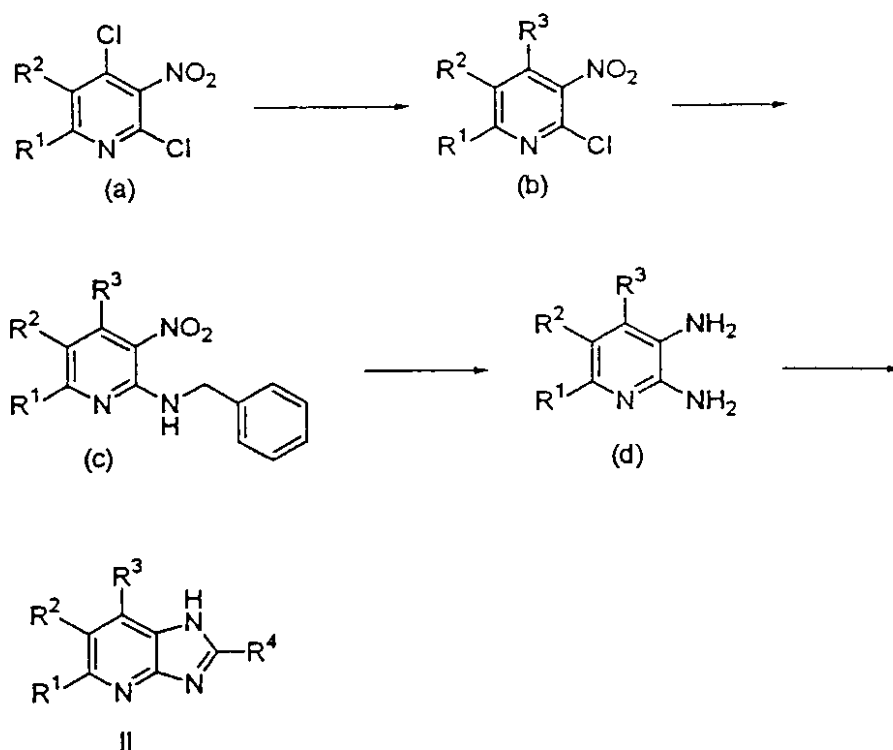
. Am. Chem. Soc. 74, 4897 (1952) に記載された手順、又は他の標準的な合成手順によって製造することができる。通常の化学者であれば、異なる R-基が存在する場合は反応条件の変更が必要であるかもしれないことを認識しうる。例えば、R-基の一つが追加の官能基を含む場合は、保護基が必要とされうる。化合物 (c) は、簡便には、オキシ塩化リンのような塩素化薬剤を用いて化合物 (b) から製造することができる。

【0089】

本発明の化合物は、次の一連の反応により製造することができる。

【0090】

【化69】



【0091】

本発明の化合物の医薬としての有用性は、ヒトNPY受容体活性のための次の検定によって明確にされる。

【0092】

本発明の化合物の薬学的有用性は、次のNPY受容体活性の検定で示される。

ヒトNPY1受容体結合活性の検定

用いられる手順は、Gordonら、(J. Neurochem. 55:506-513, 1990) で記載されたものと同様である。SK-N-MC細胞は、ATCC (ロックビル, MD) から購入された。細胞は、L-グルタミン及び110mg/Lのピルビン酸ナトリウムを含み、10%ウシ胎児血清及び25mM HEPES (pH 7.3) を補足されたダルベッコ修飾必須培地 (DMEM) において、37℃及び5% CO₂で維持された。結合検定は、24ウェルプレート (Falcon) において細胞が密集した時点で行われた。ウェルの底の細胞をかき乱さないよう注意しながら培地を吸引し、そしてカルシウム及びマグネシウムを含むダルベッコリン酸緩衝溶液 (DPBS) 0.5mlを各ウェルに対して加えた。DPBSを吸引し、そしてDPBSの追加アリコートを加え、かつ吸引した。検定を始めるために、0.5%ウシ血清アルブミン、0.1%バシトラシン及び0.1mMフッ化フェニルメチルスルホニルを含有する血清不含DMEMから成る結合緩衝液を各ウェルに対して加えた。細胞及び結合緩衝液を室温で30分間予めインキュベートし、その時点で薬物希釈液及び [¹²⁵I] PYY (NEN-DuPont: 50000 ~ 75000cpm 約50pM) を加えて、250μlの最終容量とした。非特異的結合は、1mM NPY (ブタ又はヒト、Bachem California) で規定された。室温で3時間インキュベーション

40

50

ョン後、プレートを氷上に置き、そしてウェルを吸引した。細胞を氷冷D P B S 0. 5mlで4～6回洗浄した。次に、トリトンX-100の希釈液(1%)を各ウェルに対して加えた。室温で約1時間後、各ウェルからのアリコート(12x75mm試験管に移し、そして $[^{125}\text{I}]$ の量を γ カウンターにおいて80～85%の効率で定量した(Genesys5000, Laboratory Technologies)。IC₅₀値は、プログラムRS/1(BBN Software Products Corp., ケンブリッジ, MA)に適合した非直線状曲線を用いて計算された。

【0093】

Sf9細胞で発現されたヒトNPY受容体での $[^{125}\text{I}]$

NPY受容体の組換えヒトH17サブタイプを発現している、バキュロウイルスに感染したSf9細胞を48時間の時点で集める。採取時に、細胞ペレットを溶解緩衝液(20mMトリス-HCl, pH7. 4, 5mM EDTA, 0. 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ロイペプチン, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ アプロトニン及び200 μM PMSF)中に再懸濁させ、そしてポリトロン(Polytron)(3に設定, 25～30秒間)を用いてホモジネート化する。ホモジネートを4°Cにおいて200xg(～1500rpm)で5分間遠心分離して、核をペレットにする。その上澄みを新しい試験管に集め、そして48, 000xgで10分間遠心分離する。ペレットを溶解緩衝液中で1回洗浄し、かつ遠心分離する。最終ペレットをPBS中に再懸濁させ、そして-80°Cにおいてアリコート中で貯蔵する。精製された膜を、PBSを用いて洗浄し、そして結合緩衝液(50mMトリス-HCl, pH7. 4, 5mM KCl, 120mM NaCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0. 1%ウシ血清アルブミン(BSA))中で再懸濁させる。膜(20 $\mu\text{g}/$ 反応試験管)を、0. 030nM $[^{125}\text{I}]$ PYY(ブタ)、 10^{-12}M ～ 10^{-5}M の置換材料及び緩衝液が入っているポリプロピレン試験管に対して加えて、0. 250mLの最終容量とする。非特異的結合は、1 μM NPY(ヒト)の存在下で測定され、そして全結合の10%を考慮する。室温で2時間インキュベーション後、その反応を急速減圧濾過によって終結させる。試料を、予め浸漬されたGF/Cワットマン(Whatman)フィルター(1. 0%ポリエチレンイミン)でろ過し、かつBSA不含の冷結合緩衝液5mLで2回洗浄する。 γ カウンターを用いて85%の効率でフィルターをカウントする。IC₅₀値は、プログラムRS/1(BBN Software Products Corp., ケンブリッジ, MA)に適合した非直線状曲線を用いて計算された。

【0094】

卵母細胞で発現されるNPY受容体の機能検定

実験は、アフリカツメガエル卵母細胞で行われた。卵母細胞は、標準的なプロトコール(ダスカル(Dascal)及びロタン(Lotan), Methods in Molecular Biology, Protocols in Molecular Neurobiology, ロングスタッフ(Longstaff)及びレベスト(Revest)監修, ヒューマナ(Humana), クリフトン, N.J., 13:1992 中)を用いて調製され、かつ維持された。本実験では、卵母細胞を6匹のカエルから得た。卵母細胞は、GIRKI及びH17 NPY-1又はNPY-5サブタイプmRNA(各25ng, 全容量50nL)の同時注射から2～7日後にレコーディングされた。

【0095】

2電極電位固定レコーディングは、ウォーマー・インスツルメンツ・オーサイト(Wamer Instruments Oocyte)クランプOC725Bを用いて行われた。データをマッキントッシュ(Macintosh)マイクロコンピュータで集め、そしてスーパースコープ(Superscope)ソフトウェアを用いて分析した。電位及び電流電極は、ガラス管(1. 5mM O.D.)からブラウンフレーミング(Brown/Flaming)マイクロピペットプラー(puller)(Sutter Instruments, P-87型)で引き込まれた。電極は、3M KClを含有し、かつ0. 5～2Mオームの抵抗を有した。卵母細胞は、90mM NaCl, 1mM KCl, 1mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 5mM HEPES, pH=7. 4を含有する規定外部液液に入れられた。NPYアゴニスト又はアンタゴニストを導入する前に、1mM NaCl, 90mM KCl, 1mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 5mM HEPESを含有する高K⁺液を加えて、内向き整流K⁺電流のレコーディングを可能にした。薬物を加えて高K⁺培地中で希釈した。

【0096】

NPY、PP若しくはNPYペプチドフラグメント又はPYYペプチドフラグメントの10

0 μM 原液を水で調製し、そして必要とされるまで凍結させた。

【0097】

卵母細胞を、二つの電極を用いて -80mV の電圧で電位固定した。卵母細胞に、最初に、標準外部培地 (nomal external medium) を注いだ (流量約 4ml/分)。薬物を加える前に、細胞に高 K⁺液を注いで、内向き整流 K⁺電流の活性化を可能にした。NPY 受容体及び GIRK1 mRNA を同時インジェクトされた卵母細胞では、NPY アゴニストが、高 K⁺培地によって引き起こされた静止 K⁺電流を越える追加の内向き電流を誘導した。応答は、遅いが、様々な速度であったので、累積用量添加を行って、濃度反応曲線を作成した。2~4 のアゴニスト用量を各ウェルに対して加えた。各ウェルにおけるアゴニスト用量応答は、ヒト NPY の最大濃度に対する応答に対して標準化された。用量反応曲線は、カレイダグラフ (Kaleidagraph) ソフトウェア (Abelbeck software, レディング, PA) を用いて論理式に適合させた。

10

【0098】

本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容しうる塩 (活性化化合物) は、慣用的な無毒性の薬学的に許容しうる担体、アジュバント及びビヒクルを含有する用量単位製剤で、経口的に、局所的に、非経口的に、吸入若しくは噴霧によって、又は直腸に投与することができる。本明細書中で用いられる非経口という用語には、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射又は注入技術が含まれる。更に、一般式 I を有する化合物及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬製剤が提供される。1種類又はそれ以上の活性化化合物は、1種類又はそれ以上の無毒性の薬学的に許容しうる担体及び/又は希釈剤及び/又はアジュバント、そして所望ならば他の活性成分と一緒に存在しうる。活性化化合物を含有する医薬組成物は、経口使用に適当な形で、例えば、錠剤、トローチ、口中錠、水性若しくは油性懸濁剤、分散性散剤若しくは顆粒剤、乳剤、硬若しくは軟カプセル剤、又はシロップ若しくはエリキシル剤でありうる。

20

【0099】

経口使用のための組成物は、医薬組成物の製造に関して当該技術分野で知られているいずれの方法によっても製造することができ、そしてこのような組成物は、薬学的に優れ、かつ口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤から成る群より選択される1種類又はそれ以上の薬剤を含有しうる。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容しうる賦形剤との混合物中に活性成分を含有する。これら賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム、及び滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってよい。錠剤は未コーティングであってよいし、又はそれらは既知の技法によってコーティングされて、胃腸管内での崩壊及び吸収を遅らせ、それによって長期間にわたる持続作用を提供することができる。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延材料を用いることができる。

30

【0100】

経口使用製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合されているゼラチン硬カプセル剤として、或いは活性成分が水又は油基材、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合されているゼラチン軟カプセル剤として与えられてもよい。

40

【0101】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤との混合物中に活性材料を含有する。このような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり；分散助剤又は湿潤剤は、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチン；又は脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート；又は長鎖脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮

50

合物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール；又はポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどの、脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステルとエチレンオキシドの縮合物；又は脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。水性懸濁剤は、1種類又はそれ以上の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル；1種類又はそれ以上の着色剤；1種類又はそれ以上の着香剤；及びスクロース又はサッカリンなどの1種類又はそれ以上の甘味剤も含有してよい。

【0102】

油状懸濁剤は、活性成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油中、又は流動パラフィンなどの鉱油中に懸濁させることによって製剤化することができる。それら油状懸濁剤は、粘稠化剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有しうる。上記のような甘味剤及び着香剤を加えて、口当たりのよい経口製剤を提供することができる。これら組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存しうる。

10

【0103】

水の添加による水性懸濁剤の製造に適当な分散性散剤及び顆粒剤は、活性成分を分散助剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1種類又はそれ以上の保存剤との混合物中で提供する。適当な分散助剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、上で既述されたものによって代表される。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤及び着色剤も存在しうる。

【0104】

本発明の医薬組成物は、水中油エマルジョンの形であってもよい。その油状相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油又は鉱油、例えば、流動パラフィン、又はこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、天然に存在するガム、例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、例えば、ダイズ、レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトール、無水物から誘導されるエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、及びエチレンオキシドと前記部分エステルとの縮合物であってよいし、例えば、甘味剤、着香剤及び着色剤も存在しうる。

20

【0105】

シロップ及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースと一緒に製剤化しうる。このような製剤は、粘滑剤、保存剤、及び着香剤及び着色剤も含有しうる。それら医薬組成物は、滅菌注射用水性又は油脂性懸濁液の形であってよい。この懸濁液は、既知の技術にしたがって、上で述べられてきた適当な分散助剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて製剤化されうる。滅菌注射用製剤は、無毒性の非経口に許容しうる希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中溶液としてであってもよい。用いることができる許容しうるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌固定油は、溶媒又は懸濁化基材として慣用的に用いられる。この目的には、合成モノ-又はジグリセリドを含めたいずれの無刺激固定油も用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸は、注射用製剤中で用いられる。

30

【0106】

活性化化合物は、薬物の直腸投与用の坐剤の形で投与することもできる。これら組成物は、常温で固体であるが直腸温度で液体であり、したがって、直腸内で溶解して薬物を放出するであろう適当な無刺激性賦形剤と薬物を混合することによって製造することができる。このような材料は、カカオ脂及びポリエチレングリコールである。

40

【0107】

活性化化合物は、滅菌基材中で非経口投与することもできる。薬物は、用いられるビヒクル及び濃度に依存して、ビヒクル中に懸濁させるか又は溶解させることができる。好都合に、局所麻酔薬などのアジュバント、保存剤及び緩衝剤をビヒクル中に溶解させることができる。

【0108】

50

活性化化合物約0.1mg～約15mg／キログラム（体重）／日の程度の用量レベルは、上で示された状態の治療において有用である（約0.5mg～約7g／患者／日）。担体材料と混合されて単一剤形を製造しうる活性化化合物の量は、治療される宿主及び具体的な投与方式に依存して変化するであろう。単位剤形は、概して、活性化化合物約1mg～約500mgを含有するであろう。

【0109】

しかしながら、何等かの特定の患者に具体的な用量レベルは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身的健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路及び排泄速度、薬物組合わせ、及び治療中の具体的な疾患の重症度を含めた種々の因子に依存することは理解されるであろう。

10

【0110】

本発明はまた、有効量の本発明の化合物及び β_3 -アドレナリン作用薬剤又はチロミメティック薬剤を含む、肥満症、及び関連の状態の治療に有用な組成物に関する。

【0111】

(4-(2-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ)酢酸は、本出願人の国際出願（公開番号W096/35671）に開示されており、 β -アドレナリン様作用薬剤として、引用することによりその開示を本明細書の一部とする。従って、(4-(2-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ)酢酸は、肥満症の治療において有用である。

【0112】

β -アドレナリン作動性薬剤は、 β_1 、 β_2 、及び β_3 サブタイプに分類されている。 β -受容体のアゴニストは、アデニルシクラーゼの活性化を促進する。 β_2 受容体の活性化は、平滑筋臓器の弛緩を誘導し、血圧の低下及び骨格筋痙攣の開始を促進する。 β_3 受容体の活性化は、脂肪分解を刺激することが知られており、脂肪組織トリグリセリドをグリセロールと脂肪酸とに分解するものである。 β_3 受容体の活性化はまた、代謝速度を刺激し、それによりエネルギーの消費を増加する。従って、 β_3 受容体の活性化は脂肪塊の消費を促進する。 β 受容体を刺激する化合物はそれ故、抗肥満症薬剤として有用である。

20

【0113】

あるチロミメティック (thyromimetic) 化合物は、脂肪組織の末端代謝速度を刺激する等の食欲抑制以外のメカニズムによって体重減少を促進する能力を有することが開示されている。例えば、米国特許No. 4, 451, 465, 4, 772, 631, 4, 977, 148, 4, 999, 377、及び5, 284, 971は、副作用が少ないか又は全くない用量において、産熱性能力 (thermogenic properties) を有する化合物を開示する。米国特許No. 4, 451, 465, 4, 772, 631, 4, 977, 148, 4, 999, 377、及び5, 284, 971の開示は、引用することによってそれらの全体を本明細書の一部とする。当業者には、肥満症及び関連の状態等の治療において治療上有用な薬剤にとって、産熱性効果の選択性が重要な要求であることがよく知られている。

30

【0114】

肥満症を治療する場合、本発明の組み合わせ、即ち、4-(2-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ)フェニル)酢酸と組み合わせられた本発明の化合物、そのプロドラッグ又は薬学的に許容しうる塩（“活性成分又は化合物”として、本明細書の以下でも言及する）が、ヒトを含む動物に、経口又は非経口のいずれかで投与されたときに、概して満足のゆく結果が得られる。経口投与はより便利であり、注射によって起こりうる痛み及び刺激を避けることができるので好ましい。しかしながら、対象が薬剤を飲み込むことができない状況である場合、又は疾患又は他の異常により経口投与後の吸収が妨げられる場合は、薬物は非経口的に投与されることが必要である。他の経路によるのであれば、式Iの化合物の用量は、単回又は分割投与として、一日当たり約0.01～約50mg/kg/day（対象の体重）であり、好ましくは、一日当たり約3～約30mg/kg/day（体重）、より好ましくは、約1～約10mg/kg/day（体重）である。食事の習慣を改変する化合物の用量は、単回又は分割投与として、約0.01～約15mg/kg/day（体

40

50

重)、好ましくは約0.1mg/kg/day～約10mg/kg/day(体重)である。

【0115】

病的状態を治療する場合のそれらの作用の結果として、本発明の化合物は、ブタ、ウシ、ヒツジ及びヤギなどの有蹄動物の治療に有用である。本発明の活性化合物は、更に、家庭用ペット、例えば、イヌ及びネコなどの愛玩動物の治療に用いることができる。式Iの活性化合物の投与は、経口又は非経口で行うことができる。式Iの活性化合物の量は、有効量が与えられるように、概して、動物に対して経口投与される場合は、通常、0.01～20mg/kg(体重)、好ましくは、0.05～10mg/kg(体重)である1日量が投与される。便宜上、投薬は、飲料水中で行うことができるので、治療的用量の薬剤は毎日の給水で摂取される。薬剤は、飲料水中に直接的に、好ましくは、液体の水溶性濃厚物(水溶性塩の水溶液など)の形で計量することができる。

10

【0116】

便宜上、活性化合物は、飼料に対してそのまま、又はプレミックス若しくは濃厚物とも称される動物用飼料助剤の形で直接的に加えることもできる。治療薬の担体中プレミックス又は濃厚物は、薬剤を飼料中に包含させるためにより一般的に用いられる。適当な担体は、所望により、水；アルファルファミール、ダイズミール、綿実油ミール、アマニミール、トウモロコシ穂軸ミール及びトウモロコシミールなどの各種ミール；糖蜜；尿素；骨ミール；及び家禽飼料に一般的に用いられるようなミネラルミックスなどの液体又は固体である。特に有効な担体は、それぞれの動物用飼料そのもの、すなわち、このような飼料の少量部分である。担体は、プレミックスが配合されている最終飼料中での活性材料の均一な分布を容易にする。化合物が、プレミックス中に、そして続いて飼料中に完全に配合されることは重要である。この点で、薬剤は、ダイズ油、トウモロコシ油、綿実油等のような適当な油状ビヒクル中に又は揮発性有機溶媒中に分散させ又は溶解させた後、担体と配合することができる。最終飼料中の薬剤の量は、飼料とプレミックスの適当な割合を配合して所望のレベルの治療薬を得ることができるので、濃厚物中の活性材料の割合が広範囲に変化しうることは理解されるであろう。

20

【0117】

高効力濃厚物は、飼料製造業者によって上記のようにダイズ油ミール及び他のミールなどのタンパク質性担体と配合されて、動物に対する直接的飼料供給に適した濃厚助剤を製造することができる。このような場合、動物は、通常の餌を消費することができる。或いは、このような濃厚助剤は、飼料に対して直接的に加えられて、本発明による化合物の治療的有效レベルを含有する栄養的にバランスのとれた最終飼料を製造することができる。それら混合物は、2錘(twin shell)ブレンダーなどで標準的な手順によって完全に配合されて確実に均一にされる。

30

【0118】

その助剤を飼料の表面仕上げ材料として用いる場合、それは、仕上げされた飼料の表面を越えて活性材料の分布を確実に均一にするのにも役立つ。

【0119】

家畜を治療するのに有効な飲料水及び飼料は、概して、本発明の化合物を、飼料又は水中に約 10^{-3} ～500ppmの化合物を与えるのに十分な量の動物用飼料と混合することによって製造される。

40

【0120】

好ましいブタ、ウシ、ヒツジ及びヤギ用薬物含有飼料は、概して、飼料1トンにつき1～400グラムの活性化合物を含有し、これら動物に最適な量は、通常、飼料1トンにつき約50～300グラムである。

【0121】

好ましい家禽及び家庭用ペット飼料は、通常、飼料1トンにつき約1～400グラム、そして好ましくは、10～400グラムの活性化合物を含有する。

【0122】

動物における非経口投与用には、本発明の化合物をペースト又はペレットの形で製造し、

50

そして植込錠として、通常、脂肪のない肉の蓄積増加及び脂肪のない肉対脂肪比率の改善が求められる動物の頭又は耳の皮下に投与することができる。

【0123】

概して、非経口投与は、活性成分0.01~20mg/kg(体重)/日を動物に与えるのに十分な量の本発明の化合物の注射を伴う。家禽、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ及び家庭用ペットに好ましい用量は、活性成分0.05~10mg/kg(体重)/日の範囲内である。

【0124】

【実施例】

本発明の化合物の製造は、以下の製造及び実施例により示される。

【0125】

製造1

2-メチル-4-クロロ-6-フェニルピロール [3, 2-d] ピリミジン

9gの化合物(b)及び170mlのオキシ塩化リンの混合物を21時間、沸騰加熱した。過剰のオキシ塩化リンを蒸発させた後、反応媒体(mass)を冷水で希釈した。沈殿、即ち(c)の塩酸塩を50mlの水に混合し、100mlの酢酸エチルを添加し、そして攪拌、冷却しながら、混合物をアルカリ性の反応が得られるまで(フェノールフタレインによる)アンモニア水で中和した。層を分離した後、底部の水層を酢酸エチルで2回抽出した(いずれも50ml)。酢酸エチル抽出物を合わせ、減圧下で蒸発させた。沈殿物(c)をろ別した。収量7.43g(76.2%)、mp184~185°C(酢酸エチルから)。

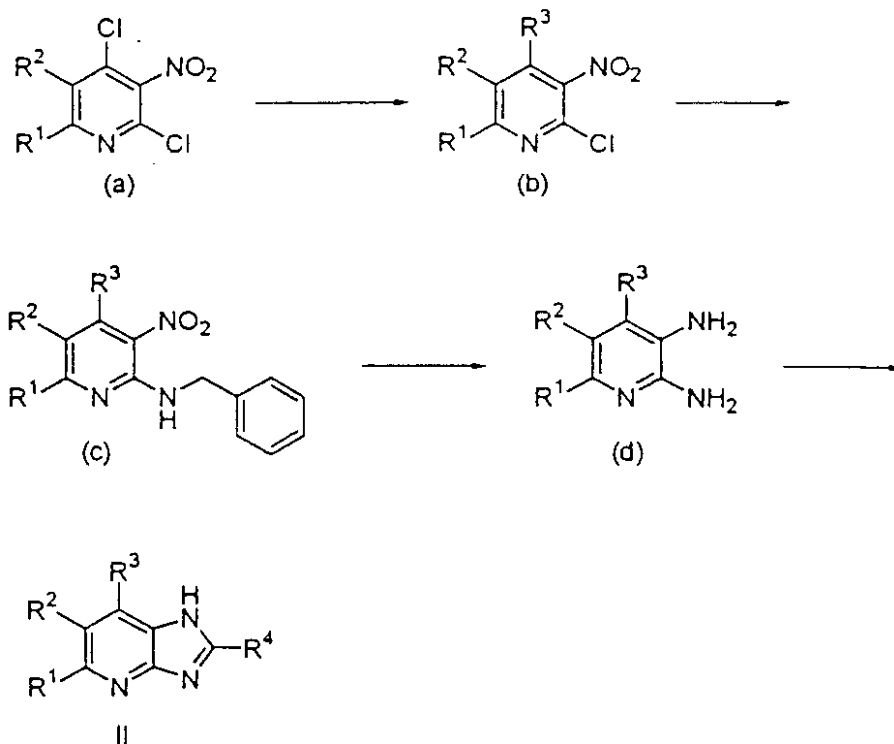
【0126】

製造2

本発明の化合物は、下記の一連の反応によって製造することができる。

【0127】

【化70】



【0128】

化合物(a)はJ. Med. Chem. 37, 1252(1994)に記載された手順又は他の標準的な手順によって製造することができる。通常の化学者であれば、異なるR-基が存在する場合は反応条件の変更が必要であるかもしれないことを認識しうる。例えば、R-基の一つが追加の官能基を含む場合は、保護基が必要とされうる。化合物II(R¹=CH₃、R²=H

10

20

30

40

50

、 $R^3 = N(CH_2)_4$ 、 $R^4 =$ シクロヘキシル)の製造方法は、実施例5に示されている。

【0129】

化合物 (b)

2-クロロ-6-メチル-3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イル-ピリジン

ピロリジン (16.7 mL、13.1 g) を、20.0 g の化合物 (a) の DMSO (290 mL) 溶液に加えた。反応混合物を2時間室温に保ち、次いで400 mL の1:1酢酸エチル/ヘキサンに加えた。得られた溶液を、3回に分けた100 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、そして有機層を合わせて100 mL の酢酸エチルで抽出 (back-extracted) した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を1:1酢酸エチル/ヘキサン溶液から再結晶することにより精製した。収率10.94 g (45%)、mp151~156°C。

10

【0130】

化合物 (c)

ベンジル- (6-メチル-3-ニトロ-4-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イル) -アミン

ベンジルアミン (1.6 mL、1.5 g) を0.5 g の化合物 (a) の4 mL トルエン溶液に加えた。この溶液を42時間、加熱還流し、室温まで冷却し、そして25 mL の水に注いだ。混合物を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出し、合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (25% 酢酸エチル・ヘキサン中) により精製した。収量556 mg (86%)。

20

【0131】

化合物 (d)

6-メチル-4-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2,3-ジアミン

パラジウム-炭素 (10%, 250 mg) を、250 mL 容パールシェーカーボトル (Parr shaker bottle) 中の化合物 (c) (0.77 g) のエタノール溶液 (100 mL) に加えた。容器を、圧力45 psi の水素でパージし、そして反応混合物を14.5時間、室温で振とうした。セライトを通して結晶をろ別し、そしてろ過物を減圧下で濃縮して化合物 (d) を得た。収量630 mg (95%)。

【0132】

製造3

化合物 I I I は以下の一連の反応により製造することができる。

30

【0133】

【化71】



【0134】

40

化合物 (e) は Chem. Pharm. Bull, 31, 2288 (1983) に記載された手順又は他の標準的な手順により製造することができる。通常の化学者であれば、異なる R-基が存在する場合は反応条件の変更が必要であるかもしれないことを認識しうる。例えば、R-基の一つが追加の官能基を含む場合は、保護基が必要とされうる。化合物 I I I ($R^1 = CH_3$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = N(CH_2)_4$ 、 $R^4 =$ フェニル)である化合物の製造方法は、以下の実施例に示されている。

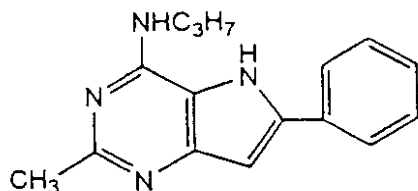
【0135】

実施例1

【0136】

【化72】

50



【0137】

2-メチル-4-イソプロピルアミノ-6-フェニルピロロ [3, 2-d] ピリミジン

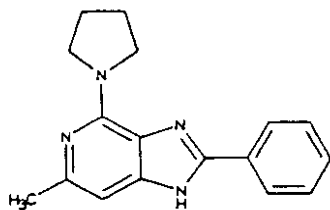
製造1の化合物の1. 22g、イソプロピルアミン0. 6g、1gの炭酸カリウム (potash)、及び 10
35mlの水の混合物をオートクレーブで150°C (浴槽温度 (bath temperature))、5時間
加熱した。沈殿をろ別し、水及び酢酸エチルで洗浄し、75~85%のエタノール溶液から再
結晶させた。

【0138】

実施例2

【0139】

【化73】



20

【0140】

6-メチル-2-フェニル-4-ピロリジン-1-イル-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン

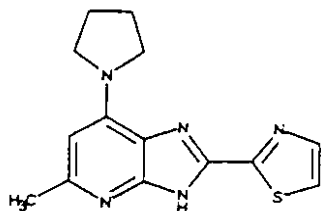
標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

【0141】

実施例3

【0142】

【化74】



30

【0143】

5-メチル-7-ピロリジン-1-イル-2-チアゾール-2-イル-3H-イミダゾ [4, 5-
b] ピリジン

標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

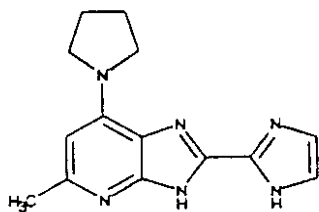
【0144】

実施例4

【0145】

【化75】

40



【0146】

2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミ
ダゾ [4, 5-b] ピリジン

10

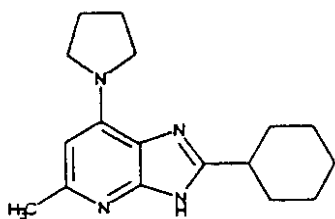
標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

【0147】

実施例5

【0148】

【化76】



20

【0149】

2-シクロヘキシル-5-メチル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピ
リジン

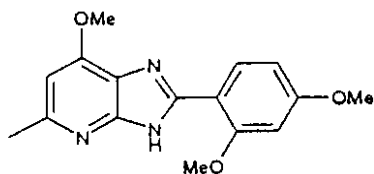
1. 8mLニトロベンゼン中の、6-メチル-4-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2, 3-ジ
アミン (70mg) 及びシクロヘキサンカルボキシアルデヒド (0.088mL, 0.082g) を1時間
還流した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラム上へ直接負荷した。生成物を
、ジクロロメタン〜10%メタノール/ジクロロメタンのグラディエントで溶出した。生成
物を含む画分を減圧下で濃縮し、メタノール中に採取し、ろ別し、そして再濃縮して化合
物 I I を得た。収量36mg (35%)。MS 285 (M+1)

30

実施例6

【0150】

【化77】



40

【0151】

2-(2, 4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-5-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-
b] ピリジン

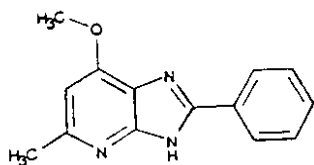
標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

【0152】

実施例7

【0153】

【化78】



【0154】

7-メトキシ-5-メチル-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
 標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

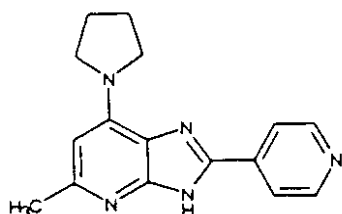
【0155】

10

実施例8

【0156】

【化79】



20

【0157】

5-メチル-2-ピリジン-4-イル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]
]ピリジン

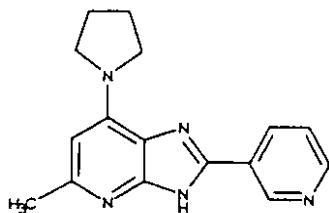
標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

【0158】

実施例9

【0159】

【化80】



30

【0160】

5-メチル-2-ピリジン-3-イル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]
]ピリジン

標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

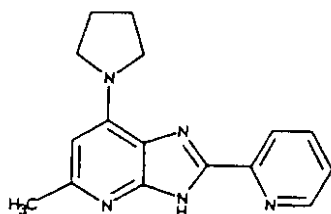
【0161】

40

実施例10

【0162】

【化81】



50

【0163】

5-メチル-2-ピリジン-2-イル-7-ピロリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b]
] ピリジン

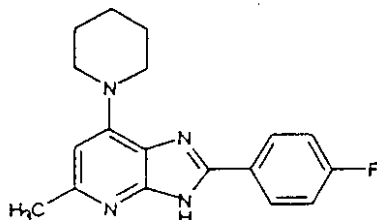
標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

【0164】

実施例11

【0165】

【化82】



10

【0166】

2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-7-ピペリジン-1-イル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

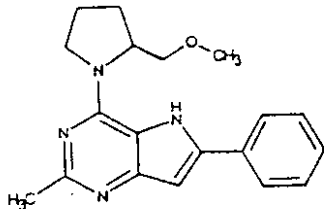
20

【0167】

実施例12

【0168】

【化83】



30

【0169】

(S)-4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-2-メチル-6-フェニル-5
H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン

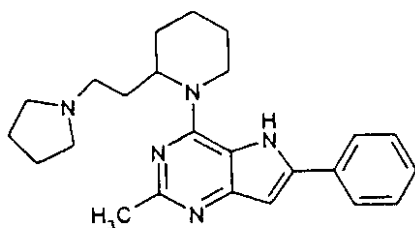
標題の化合物を実施例1の手順により製造した。構造をマススペクトル法 (mass spectro
metry、MS) により確認した。

【0170】

実施例13

【0171】

【化84】



40

【0172】

50

(R S) - 2-メチル-6-フェニル-4- [2- (2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ピロリジン-1-イル] -5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン

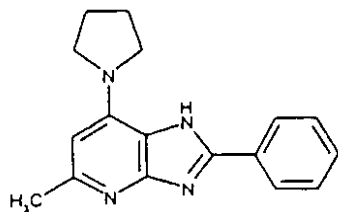
標題の化合物を実施例1の手順により製造した。構造をマススペクトル法 (MS) により確認した。

【0173】

実施例14

【0174】

【化85】



10

【0175】

5-メチル-2-フェニル-7-ピロリジン-1-イル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

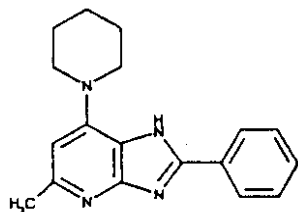
標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

【0176】

実施例15

【0177】

【化86】



20

【0178】

5-メチル-2-フェニル-7-ピペリジン-1-イル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

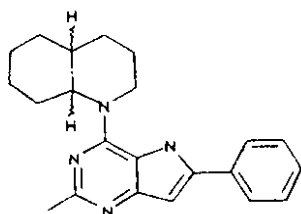
標題の化合物を実施例5の手順により製造した。構造をMSにより確認した。

【0179】

実施例16

【0180】

【化87】



30

40

【0181】

1- (2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -デカヒドロキノリン

標題の化合物を実施例1の手順により製造した。構造をマススペクトル法 (MS) により確認した。

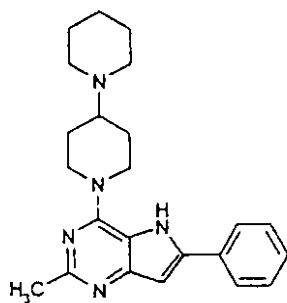
【0182】

実施例17

50

【0183】

【化88】



10

【0184】

1' - (2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) - [1, 4'] ビピペリジンイル

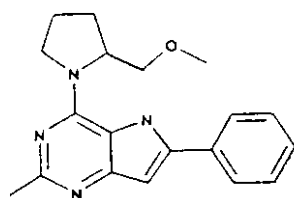
標題の化合物を実施例1の手順により製造した。構造をマススペクトル法 (MS) により確認した。

【0185】

実施例18

【0186】

【化89】



20

【0187】

(R) - 4- (2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル) - 2-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン

30

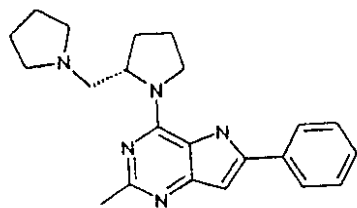
標題の化合物を実施例1の手順により製造した。構造をマススペクトル法 (MS) により確認した。

【0188】

実施例19

【0189】

【化90】



40

【0190】

(S) - 2-メチル-6-フェニル-4- (2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル) - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン

標題の化合物を実施例1の手順により製造した。構造をマススペクトル法 (MS) により確認した。

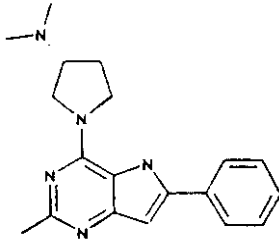
【0191】

50

実施例 20

【0192】

【化91】



10

【0193】

(R) - ジメチル - [1 - (2 - メチル - 6 - フェニル - 5H - ピロロ [3, 2-d] ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - アミン

標題の化合物を実施例1の手順により製造した。構造をマススペクトル法 (MS) により確認した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/00

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 ダウ, ロバート・リー

アメリカ合衆国コネチカット州06385, ウォーターフォード, ショア・ロード 132

(72)発明者 ハモンド, マーリーズ

アメリカ合衆国コネチカット州06420, セーレム, サリヴァン・ロード 85

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 米国特許第05057517 (US, A)

特開平01-104074 (JP, A)

特開昭61-158983 (JP, A)

特開昭60-260579 (JP, A)

Farmakologiya i Toksikologiya, 42(6), pp659-65 (1979)

Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 8(1), pp14-17 (1974)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D487/04 140

CAOLD(STN)

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)