

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-529160

(P2005-529160A)

(43) 公表日 平成17年9月29日(2005.9.29)

| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
|----------------------------|----------------------|-------------|
| C07D 471/04 | C O 7 D 471/04 1 1 3 | 4 C O 6 5 |
| A61K 31/4375 | C O 7 D 471/04 C S P | 4 C O 8 4 |
| A61K 31/444 | A 6 1 K 31/4375 | 4 C O 8 6 |
| A61K 31/496 | A 6 1 K 31/444 | |
| A61K 31/5377 | A 6 1 K 31/496 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2004-509679 (P2004-509679) | (71) 出願人 | 503211596 |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年5月30日 (2003.5.30) | | バイエル・ファーマシユーチカルズ・コー ポレーション |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成16年11月24日 (2004.11.24) | | アメリカ合衆国コネチカット州06516 ウエストヘブン・モーガンレーン400 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2003/017193 | (74) 代理人 | 100060782 |
| (87) 国際公開番号 | W02003/101988 | | 弁理士 小田島 平吉 |
| (87) 国際公開日 | 平成15年12月11日 (2003.12.11) | (72) 発明者 | ワング, ヤミン |
| (31) 優先権主張番号 | 60/384, 595 | | アメリカ合衆国コネチカット州06482 サンデイフック・ラセットロード10 |
| (32) 優先日 | 平成14年5月31日 (2002.5.31) | (72) 発明者 | マル, エリック・エス |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | アメリカ合衆国コネチカット州06437 ギルフオード・オールドサチエムズヘッド ロード117 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病及び糖尿病-関連障害の処置のための化合物及び組成物

(57) 【要約】

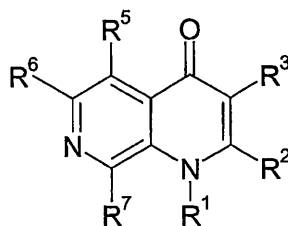
本発明は、糖尿病及び糖尿病 - 関連障害の処置において有用な新規な化合物に関する。本発明は、該化合物を含む製薬学的組成物、該化合物の製造において有用な中間体及び製造法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

[式中、

R^1 は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルであり、ここで該アルキルは場合によりフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール又は 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルで置換されていることができ、ここで該フェニル、ヘテロアリール及びシクロアルキルはニトロ、ニトリル、ハロゲン、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができるか、

20

あるいは

R^1 はフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール及び 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル、ヒドロキシ及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

30

R^2 は $-NR^{2-1}R^{2-2}$ 又は $-SR^{2-3}$ であり；

R^{2-1} は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルであり、ここで該アルキルは場合によりフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール又は 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルで置換されていることができ、ここで該フェニル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができるか、

あるいは

R^{2-1} はフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリール及び 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

40

R^{2-2} は水素及び 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれるか、

あるいは

R^{2-1} 及び R^{2-2} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで該ヘテロシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭

50

素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{2-3} は1～6個の炭素原子のアルキルであり、ここで該アルキルは場合によりフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル又は3～8個の炭素原子のシクロアルキルで置換されていることができ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができるか、

あるいは

R^{2-3} はフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～3個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^3 は水素、ハロゲン及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^5 は水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、 $-OR^{5-1}$ 及び $-NR^{5-2}R^{5-3}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^5 はフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{5-1} は1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{5-2} は1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{5-3} は水素及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^6 は水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、 $-OR^{6-1}$ 及び $-NR^{6-2}R^{6-3}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^6 はフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル

10

20

30

40

50

、 1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^{6-1} は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子のハロアルキル、 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び 3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^{6-2} は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子のハロアルキル、 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び 3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^{6-3} は水素及び 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^7 は水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子のハロアルキル、 $-OR^{7-1}$ 及び $-NR^{7-2}R^{7-3}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^7 はフェニル、 3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアル、 3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル及び 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^{7-1} は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子のハロアルキル、 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び 3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^{7-2} は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 6 個の炭素原子のハロアルキル、 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び 3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^{7-3} は水素及び 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれる]

の化合物及びその製薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R^1 がフェニル、 3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアル及び 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、 1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル、ヒドロキシ及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^2 が $-NR^{2-1}R^{2-2}$ であり；

R^{2-1} が 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルであり、ここで該アルキルは場合によりフェニル、 3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロア

10

20

30

40

50

ルール又は3～8個の炭素原子のシクロアルキルで置換されていることができ、ここで該フェニル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができるか、

あるいは

R^{2-1} がフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリール及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

10

R^{2-2} が水素及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれるか、

あるいは

R^{2-1} 及び R^{2-2} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルを形成し、ここで該ヘテロシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^3 が水素、ハロゲン及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

20

R^5 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、 $-OR^{5-1}$ 及び $-NR^{5-2}R^{5-3}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^5 がフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリール、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

30

R^{5-1} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び3～6個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ；

R^{5-2} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び3～6個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ；

R^{5-3} が水素及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^6 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び $-OR^{6-1}$ より成る群から選ばれ；

R^{6-1} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリールは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

40

R^7 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び $-OR^{7-1}$ より成る群から選ばれ；

R^{7-1} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリールは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個

50

の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができる請求項1に従う化合物及びその製薬学的に許容され得る塩。

【請求項3】

R^1 がフェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル、ヒドロキシ及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

10

R^2 が $-NR^{2-1}R^{2-2}$ であり；

R^{2-1} がフェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

20

R^{2-2} が水素であり；

R^3 が水素であり；

R^5 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び $-OR^{5-1}$ より成る群から選ばれるか、あるいは

R^5 がモルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ、ここで該モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

30

R^{5-1} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ；

R^6 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、1～6個の炭素原子のアルキル及び1～6個の炭素原子のハロアルキルより成る群から選ばれ；

R^7 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル及び1～6個の炭素原子のハロアルキルより成る群から選ばれる請求項1に従う化合物及びその製薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項4】

R^1 がフェニルであり、ここで該フェニルは場合によりニトロ、ニトリル、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ及びエトキシより成る群から選ばれる1もしくは2個までの置換基で置換されていることができ；

R^2 が $-NR^{2-1}R^{2-2}$ であり；

R^{2-1} がフェニルであり、ここで該フェニルは場合によりニトロ、ニトリル、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、メト

50

キシ及びエトキシより成る群から選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができ；

R^{2-2} が水素であり；

R^3 が水素であり；

R^5 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル及び -OR⁵⁻¹ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^5 がフェニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルは場合によりニトロ、ニトリル、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びエトキシより成る群から選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができ；

10

R^{5-1} がメチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ；

R^6 が水素及びメチルから選ばれ；

R^7 が水素及びメチルから選ばれる

請求項 1 に従う化合物及びその製薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

20

R^1 がフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアール及び 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアール及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル、ヒドロキシ及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^2 が -NR²⁻¹R²⁻² 又は -SR²⁻³ であり、ここで R^{2-1} 、 R^{2-2} 及び R^{2-3} は請求項 1 で定義されたとおりである

請求項 1 に従う化合物。

【請求項 6】

30

請求項 1 の化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の有効量を製薬学的に許容され得る担体と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 7】

請求項 1 の化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の有効量を製薬学的に許容され得る担体及び 1 種もしくはそれより多い製薬学的薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 8】

該製薬学的薬剤が PPAR アゴニスト、スルホニルウレア薬、非 - スルホニルウレア分泌促進薬、 α - グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作物質、インスリン分泌促進薬、肝臓グルコース排出量低下性化合物、インスリン、抗 - 肥満薬、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、ニコチン酸、胆汁酸封鎖剤 (bile acid sequestrants)、フィブリン酸誘導体及び血圧降下薬より成る群から選ばれる請求項 7 の製薬学的組成物。

40

【請求項 9】

請求項 1 の化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の有効量を不活性担体と組み合わせて含んでなる組成物。

【請求項 10】

必要のある患者に請求項 1 の化合物の製薬学的に有効な量を投与する段階を含んでなる糖尿病の処置方法。

【請求項 11】

50

該糖尿病が1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症の成人型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病 (latent autoimmune diabetes adult) 及び妊娠性糖尿病より成る群から選ばれる請求項10の方法。

【請求項12】

必要のある患者に請求項1の化合物の製薬学的に有効な量を投与する段階を含んでなるシンドロームXの処置方法。

【請求項13】

必要のある患者に請求項1の化合物の製薬学的に有効な量を投与する段階を含んでなる糖尿病 - 関連障害の処置方法。

【請求項14】

該糖尿病 - 関連障害が高血糖症、高インスリン血症、耐糖能障害、空腹時グルコース障害 (impaired fasting glucose)、異常脂肪血症 (dyslipidemia)、高トリグリセリド血症及びインスリン抵抗性より成る群から選ばれる請求項13の方法。

10

【請求項15】

必要のある患者に請求項1の化合物の治療的に有効な量を1種もしくはそれより多い製薬学的薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる糖尿病の処置方法。

【請求項16】

該製薬学的薬剤がPPARアゴニスト、スルホニルウレア薬、非 - スルホニルウレア分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作物質、インスリン分泌促進薬、肝臓グルコース排出量低下性化合物、インスリン及び抗 - 肥満薬より成る群から選ばれる請求項15の方法。

20

【請求項17】

該糖尿病が1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症の成人型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病及び妊娠性糖尿病より成る群から選ばれる請求項16の方法。

【請求項18】

必要のある患者に請求項1の化合物の製薬学的に有効な量を1種もしくはそれより多い製薬学的薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなるシンドロームXの処置方法。

【請求項19】

該製薬学的薬剤がPPARアゴニスト、スルホニルウレア薬、非 - スルホニルウレア分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作物質、インスリン分泌促進薬、肝臓グルコース排出量低下性化合物、インスリン及び抗 - 肥満薬より成る群から選ばれる請求項18の方法。

30

【請求項20】

必要のある患者に請求項1の化合物の製薬学的に有効な量を1種もしくはそれより多い製薬学的薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる糖尿病 - 関連障害の処置方法。

【請求項21】

該製薬学的薬剤がPPARアゴニスト、スルホニルウレア薬、非 - スルホニルウレア分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作物質、インスリン分泌促進薬、肝臓グルコース排出量低下性化合物、インスリン及び抗 - 肥満薬より成る群から選ばれる請求項20の方法。

40

【請求項22】

該糖尿病 - 関連障害が高血糖症、高インスリン血症、耐糖能障害、空腹時グルコース障害、異常脂肪血症、高トリグリセリド血症及びインスリン抵抗性より成る群から選ばれる請求項21の方法。

【請求項23】

請求項1の化合物の製薬学的に有効な量を、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、ニコチン酸、胆汁酸封鎖剤、フィブリン酸誘導体及び血圧降下薬より成る群から選ばれる1種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて、必要のある患者に投与する段階を含んでなる、糖尿病、シンドロームX又は糖尿病 - 関連障害の処置方法。

50

【請求項 24】

該糖尿病 - 関連障害が高血糖症、高インスリン血症、耐糖能障害、空腹時グルコース障害、異常脂肪血症、高トリグリセリド血症及びインスリン抵抗性より成る群から選ばれる請求項 23 の方法。

【請求項 25】

請求項 1 の化合物及び 1 種もしくはそれより多い製薬学的薬剤を単一の製薬学的投薬調剤として投与する請求項 15 ~ 24 のいずれか 1 つの方法。

【請求項 26】

必要のある患者に請求項 1 の化合物の製薬学的に有効な量を投与する段階を含んでなる糖尿病の二次的原因の処置又は予防方法。

10

【請求項 27】

該二次的原因がグルココルチコイド過剰、成長ホルモン過剰、褐色細胞腫及び薬剤 - 誘導糖尿病より成る群から選ばれる請求項 26 の方法。

【請求項 28】

必要のある患者に請求項 1 の化合物の製薬学的に有効な量を 1 種もしくはそれより多い製薬学的薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる糖尿病の二次的原因の処置又は予防方法。

【請求項 29】

該製薬学的薬剤が PPAR アゴニスト、スルホニルウレア薬、非 - スルホニルウレア分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作物質、インスリン分泌促進薬、肝臓グルコース排出量低下性化合物、インスリン及び抗 - 肥満薬より成る群から選ばれる請求項 28 の方法。

20

【請求項 30】

必要のある患者に請求項 1 の化合物の製薬学的に有効な量を投与することを含んでなる、インスリン分泌促進薬に対する膵臓 β -細胞の感受性を向上させる方法。

【請求項 31】

該インスリン分泌促進薬が GLP-1、GIP、PAC / VPAC レセプターアゴニスト、セクレチン、ナテグリニド (nateglinide)、メグリチニド (meglitinide)、レパグリニド (repaglinide)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリメピリド (glimepiride)、クロルプロパミド (chlorpropamide) 及びグリピジド (glipizide) より成る群から選ばれる請求項 30 の方法。

30

【請求項 32】

障害の処置及び / 又は予防のための請求項 1 に従う化合物。

【請求項 33】

請求項 1 に従う少なくとも 1 種の化合物を少なくとも 1 種の製薬学的に許容され得る製薬学的に安全な担体もしくは賦形剤と組み合わせて含有する薬剤。

【請求項 34】

糖尿病の処置及び / 又は予防用の薬剤の製造のための請求項 1 に従う化合物の使用。

【請求項 35】

糖尿病の処置及び / 又は予防のための請求項 34 に従う薬剤。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2002年5月31日に申請された米国暫定出願第60/384,595号明細書の利益を請求し、その記載事項は引用することによりその全体が本明細書の内容となる。

【0002】

本発明は、糖尿病及び糖尿病 - 関連障害の処置において有用な新規な化合物に関する。本発明は、該化合物を含んでなる製薬学的組成物、該化合物の製造において有用な中間体及び製造法にも関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

糖尿病は損なわれたグルコース代謝を特徴とし、他の症状の中でも糖尿病患者における高い血液グルコースレベルにより顕症する。基となる欠陥から、糖尿病は2つの主な群に分類される：1型糖尿病又はインスリン依存性糖尿病（IDDM）は、患者にその膵腺中でインスリン - 生産性 - 細胞が欠けている場合に起こる。2型糖尿病又は非 - インスリン依存性糖尿病（NIDDM）は、損なわれた - 細胞機能及びインスリン作用における変調を有する患者において起こる。

10

【0004】

1型糖尿病患者のための現在の処置は注射によるインスリンの投与であるが、2型糖尿病患者の大部分は、 - 細胞機能を刺激する薬剤又はインスリンに対する患者の組織感受性を強化する薬剤を用いて処置される。2型糖尿病の処置のために現在用いられている薬剤には例えばアルファ - グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作物質、インスリン分泌促進薬及びメツフォルミン（metformin）が含まれる。

【0005】

時間を経ると、2型糖尿病患者のほとんど半分以上がこれらの薬剤への彼らの応答を失う。食事、運動及び経口的薬剤投与が血液グルコースを適切に抑制するのに失敗した後、インスリン処置が始められる。インスリン処置の欠点は、薬剤注射の必要性、低血糖の可能性及び体重増加である。

20

【0006】

現在の処置に伴う問題のために、2型糖尿病の処置のための新規な治療が必要である。特に、正常な（グルコース - 依存性）インスリン分泌を維持するための新規な処置が必要である。そのような新規な薬剤は、以下の特性を有していなければならない：インスリン分布の促進のためのグルコースへの依存性（すなわち高いグルコースの存在においてのみインスリン分泌を刺激する化合物）；低い一次及び二次失敗率（primary and secondary failure rates）；ならびに島細胞機能の保存。本明細書に開示される新規な治療の開発のための戦略は、サイクリックアデノシンリン酸（cAMP）シグナリング機構及びインスリン分泌へのその効果に基づく。

30

【0007】

グルコースの代謝はATP - 依存性K⁺チャンネルの開鎖を促進し、それは細胞脱分極及び続くCa⁺⁺チャンネルの開放に導く。これが今度はインスリン顆粒のエキソサイトシスを生ずる。cAMPは、グルコース - 刺激インスリン分泌の主な調節物質である。しかしながらそれはグルコースがないか又は低いグルコース濃度において、もしあったとしても小さいインスリン分泌への効果しか有していない（非特許文献1）。インスリン分泌へのcAMPの効果は、タンパク質キナーゼA経路により媒介されると考えられる。

【0008】

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（PACAP）、VIP（バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド）及びGLP - 1（グルカゴン - 様ペプチド - 1）のような内在性分泌促進薬は、グルコース - 依存的様式でcAMPシステムを介してインスリン分泌を調節する（非特許文献2）。また、ホスホジエステラーゼ類（PDEs）もcAMPシステムの調節に含まれることが知られている。

40

【0009】

PACAPは膵臓 - 細胞からのグルコース - 依存性インスリン分泌の有力な刺激物質である。3種のPACAPレセプター型（R1、R2及びR3）が記載されている（非特許文献3）。PACAPの向インスリン作用はGTP結合タンパク質、Gsにより媒介される。細胞内cAMPの堆積は、今度は - 細胞中の非選択的カチオンチャンネルを活性

50

化し、 $[Ca^{++}]_i$ を向上させ、インスリン - 含有分泌顆粒のエキソサイトーシスを促進する。

【0010】

バソアクティブ・インテスティナル・ペプチド(VIP)は、ブタの上部小腸から最初に単離された28アミノ酸ペプチドである(非特許文献4;特許文献1)。このペプチドは、ヘロデルミン、セクレチン、ソマトスタチン類及びグルカゴンを含む構造的に関連した小さいポリペプチドの群に属する。VIPの生物学的効果は、細胞内cAMPシグナリングシステムに共役した膜-結合レセプタータンパク質の活性化により媒介される。これらのレセプターは最初VIP-R1及びVIP-R2として知られていたが、後にそれらはPACAP-R2及びPACAP-R3と同じレセプターであることが見出された。

10

【0011】

GLP-1は食後に腸L-細胞から放出され、インクレチンホルモンとして機能する(すなわちそれは膵臓-細胞からのグルコース-誘導インスリン放出に力を与える)。それは、組織型に依存して種々にグルカゴン遺伝子により発現される37-アミノ酸ペプチドである。-細胞中のcAMPレベルを向上させる有益な効果を支持する臨床的データが、GLP-1を用いて確立された。抑制が劣った2型糖尿病におけるGLP-1の輸液は、それらの空腹時血液グルコースレベルを正常化し(非特許文献5)、より長期間の輸液はベータ細胞機能を正常人(normal subjects)のそれと比較して向上させた(非特許文献6)。最近の報告は、耐糖能障害を有する患者において、グルコースに応答する-細胞の能力をGLP-1が向上させることを示した(非特許文献7)。しかしながら、これらの効果のすべては、ペプチドの短い半減期のために短命である。

20

【非特許文献1】Weinhaus, et al. 著, Diabetes 47:1998年, 1426-1435

【非特許文献2】Komatsu, et al. 著, Diabetes 46:1997年, 1928-1938

【非特許文献3】Harmar, et al. 著, Pharmacol. Reviews 50:1998年, 265-270

【非特許文献4】Said and Mutt 著, Science 169:1970年, 1217-1218

【特許文献1】米国特許第3,879,371号明細書

30

【非特許文献5】Gutniak, et al. 著, New Eng. J. Med. 326:1992年, 1316-1322

【非特許文献6】Rachman, et al. 著, Diabetes 45:1996年, 1524-1530

【非特許文献7】Byrne, et al. 著, Diabetes 47:1998年, 1259-1265

【発明の開示】

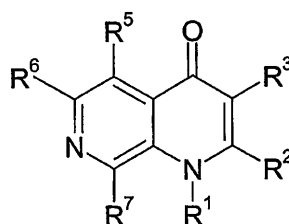
【0012】

1つの態様において、本発明は式(I)

【0013】

40

【化1】



(I)

50

【 0 0 1 4 】

[式中、

R^1 は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルであり、ここで該アルキルは場合によりフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアル又は 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルで置換されていることができ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルはニトロ、ニトリル、ハロゲン、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができるか、

10

あるいは

R^1 はフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアル及び 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル、ヒドロキシ及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^2 は $-NR^{2-1}R^{2-2}$ 又は $-SR^{2-3}$ であり；

R^{2-1} は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルであり、ここで該アルキルは場合によりフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアル又は 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルで置換されていることができ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができるか、

20

R^{2-1} はフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアル及び 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

30

R^{2-2} は水素及び 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれるか、

あるいは

R^{2-1} 及び R^{2-2} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで該ヘテロシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができ；

R^{2-3} は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルであり、ここで該アルキルは場合によりフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアル又は 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルで置換されていることができ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のハロアルキル及び 1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができるか、

40

あるいは

R^{2-3} はフェニル、3 ~ 5 個の炭素原子及び N、O 及び S から選ばれる 1 ~ 2 個のヘテロ原子のヘテロアリアル及び 3 ~ 8 個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル

50

、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～3個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^3 は水素、ハロゲン及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^5 は水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、 $-OR^{5-1}$ 及び $-NR^{5-2}R^{5-3}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^5 はフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{5-1} は1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{5-2} は1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{5-3} は水素及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^6 は水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、 $-OR^{6-1}$ 及び $-NR^{6-2}R^{6-3}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^6 はフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{6-1} は1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{6-2} は1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

10

20

30

40

50

ルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{6-3} は水素及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^7 は水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、 $-OR^{7-1}$ 及び $-NR^{7-2}R^{7-3}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^7 はフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のシクロアルキル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

10

R^{7-1} は1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{7-2} は1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

20

R^{7-3} は水素及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれる]

の化合物及びその製薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0015】

他の態様において本発明は、

R^1 がフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル、ヒドロキシ及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

30

R^2 が $-NR^{2-1}R^{2-2}$ であり；

R^{2-1} が1～6個の炭素原子のアルキルであり、ここで該アルキルは場合によりフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル又は3～8個の炭素原子のシクロアルキルで置換されていることができ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができるか、

40

あるいは

R^{2-1} がフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

50

R^{2-2} が水素及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれるか、
あるいは

R^{2-1} 及び R^{2-2} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルを形成し、ここで該ヘテロシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^3 が水素、ハロゲン及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^5 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、 $-OR^{5-1}$ 及び $-NR^{5-2}R^{5-3}$ より成る群から選ばれるか、

10

あるいは

R^5 がフェニル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアル、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキル及び3～8個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{5-1} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び3～6個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ；

20

R^{5-2} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び3～6個の炭素原子のシクロアルキルより成る群から選ばれ；

R^{5-3} が水素及び1～6個の炭素原子のアルキルより成る群から選ばれ；

R^6 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び $-OR^{6-1}$ より成る群から選ばれ；

R^{6-1} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

30

R^7 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び $-OR^{7-1}$ より成る群から選ばれ；

R^{7-1} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、3～6個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル及び3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル及びヘテロアリアルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができる

40

式(I)の化合物及びその製薬学的に許容され得る塩に関する。

【0016】

他の態様において本発明は、

R^1 がフェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル、ヒドロキシ及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最

50

高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{2-1} が $-NR^{2-1}R^{2-2}$ であり；

R^{2-1} がフェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{2-2} が水素であり；

R^3 が水素であり；

R^5 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル及び $-OR^{5-1}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^5 がモルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ、ここで該モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルは場合によりニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のハロアルキル及び1～4個の炭素原子のアルコキシより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができ；

R^{5-1} が1～6個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ；

R^6 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、1～6個の炭素原子のアルキル及び1～6個の炭素原子のハロアルキルより成る群から選ばれ；

R^7 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキル及び1～6個の炭素原子のハロアルキルより成る群から選ばれる

式(I)の化合物及びその製薬学的に許容され得る塩に関する。

【0017】

他の態様において本発明は、

R^1 がフェニルであり、ここで該フェニルは場合によりニトロ、ニトリル、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ及びエトキシより成る群から選ばれる1もしくは2個までの置換基で置換されていることができ；

R^2 が $-NR^{2-1}R^{2-2}$ であり；

R^{2-1} がフェニルであり、ここで該フェニルは場合によりニトロ、ニトリル、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びエトキシより成る群から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができ；

R^{2-2} が水素であり；

R^3 が水素であり；

R^5 が水素、ニトロ、ニトリル、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル及び $-OR^{5-1}$ より成る群から選ばれるか、

あるいは

R^5 がフェニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ、ここで該フェニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキ

10

20

30

40

50

シルは場合によりニトロ、ニトリル、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びエトキシより成る群から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができ；

R⁵⁻¹がメチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれ；

R⁶が水素及びメチルから選ばれ；

R⁷が水素及びメチルから選ばれる

式(I)の化合物及びその製薬学的に許容され得る塩に関する。

【0018】

10

他の態様において本発明は、必要のある患者に式(I)の化合物の製薬学的に有効な量を投与する段階を含んでなる糖尿病及び糖尿病-関連障害の処置の方法、障害の処置及び/又は予防のためのそのような化合物；少なくとも1種のそのような化合物を少なくとも1種の製薬学的に許容され得る製薬学的に安全な担体もしくは賦形剤と組み合わせて含有する薬剤；糖尿病及び糖尿病-関連障害の処置及び/又は予防用の薬剤の製造のためのそのような化合物の使用；糖尿病及び糖尿病-関連障害の処置及び/又は予防のためのそのような薬剤；ならびにそのような化合物の向インスリン的に(*insulinotropically*)有効な量の投与による人間及び動物における糖尿病の抑制のための方法に関する。

【0019】

20

発明の詳細な記述

一般的製造法

既知の化学反応及び手順の使用により本発明の化合物を製造することができる。それにかかわらず、本発明の化合物の合成において当該技術分野における熟練者を助けるために、以下の一般的合成スキームを提示し、作業例を説明する実験部分において下記にもっと詳細な特定の実施例を示す。

【0020】

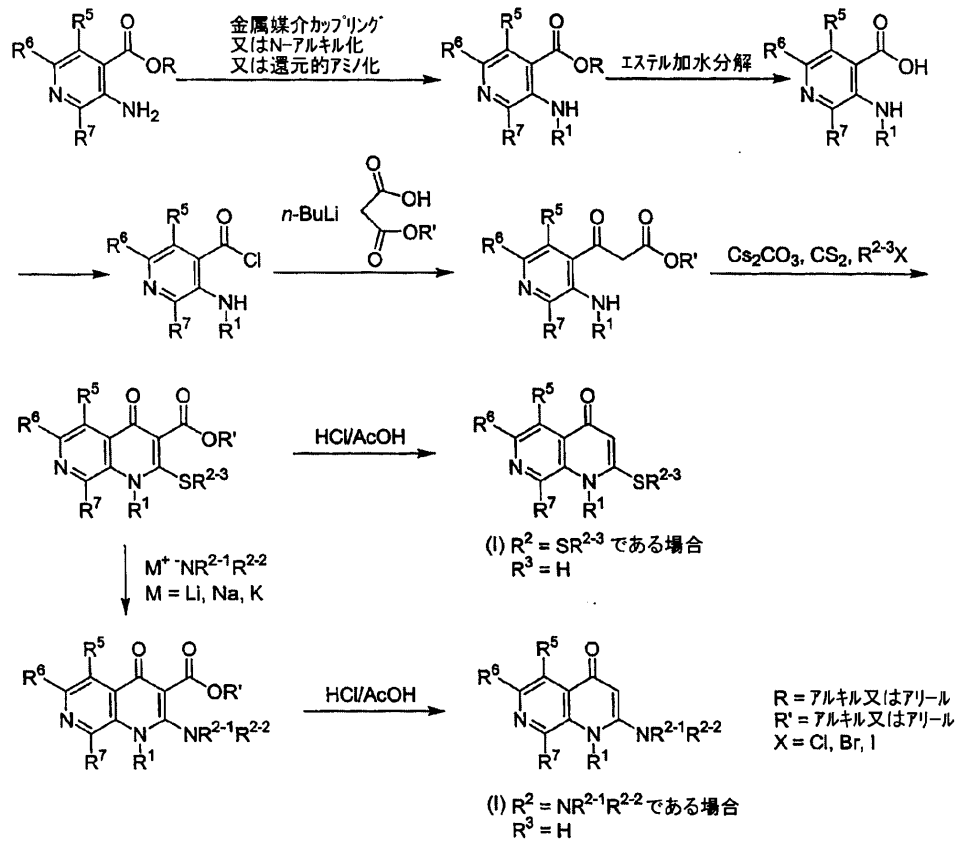
一般に式(I)の化合物は、適切に置換されたニコチン酸又はニコチン酸エステルから、反応スキームI~IIIにまとめられるいくつかの経路を介して製造することができる。出発ニコチン酸又はニコチン酸エステルは商業的に購入できるか、あるいは当該分野における文献に従って製造することができる(例えば*Chem. Pharm. Bull.*, 30:1982年, 1257; *Chem. Pharm. Bull.*, 24:1976年, 2699; *J. Med. Chem.*, 15:1972年, 206; *J. Amer. Chem. Soc.*, 119:1997年, 1809; *J. Chem. Soc.*, 18:1996年, 2221-2226; 米国特許第5,962,481号明細書; 米国特許第5,571,775号明細書; 米国特許第5,614,469号明細書及び国際公開第00/64449号パンフレットを参照されたい)。

30

【0021】

【化2】

反応スキーム I



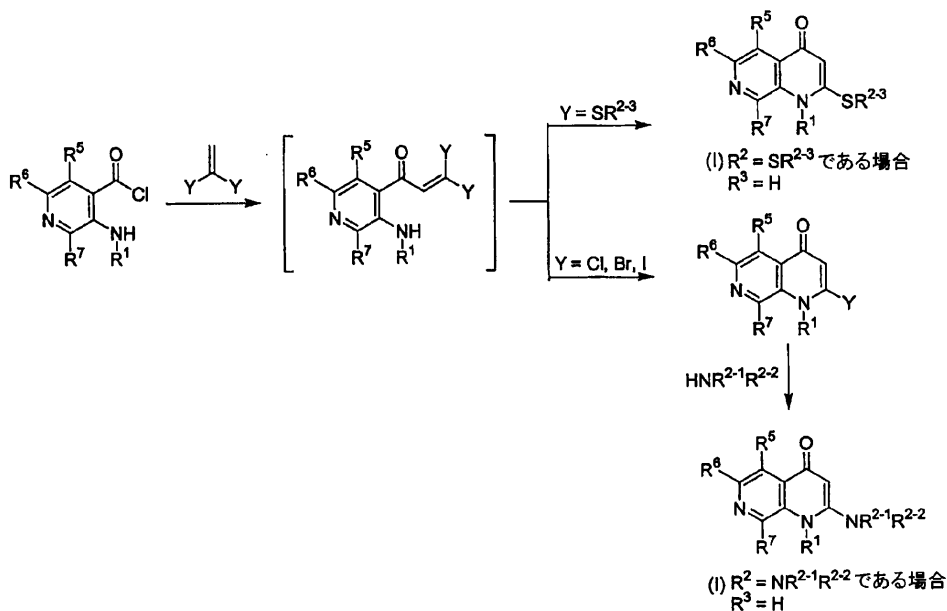
10

20

【0022】

【化3】

反応スキーム II



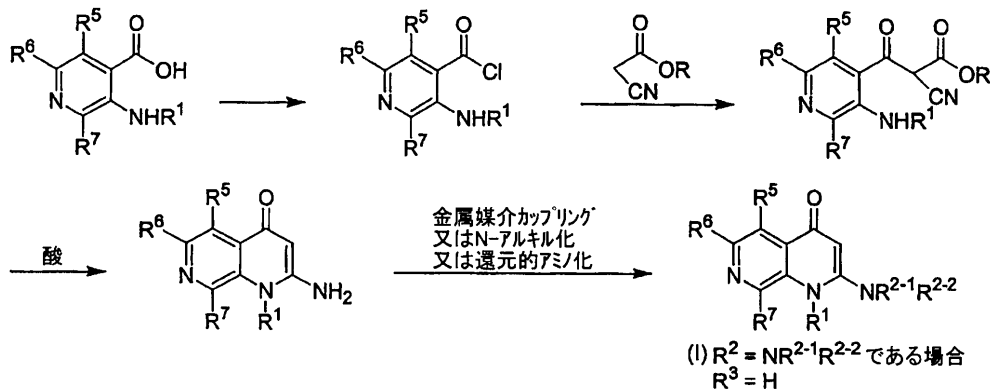
30

40

50

【 0 0 2 3 】

【 化 4 】

反応スキームIII

10

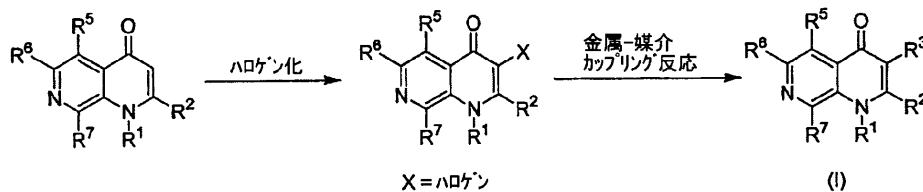
【 0 0 2 4 】

式 (I) の化合物をさらに処理し、より多様に置換された化合物に導くことができた。これらの処理には芳香族求核置換、金属 - 媒介カップリング、アルキル化などが含まれる。反応スキーム IV は、式 (I) 中の R^3 における変換を例示する。反応スキーム V は、式 (I) 中の R^5 における変換を例示する。これらの変換を R^6 及び R^7 に適用することもできる。反応スキーム VI は、式 (I) 中の R^6 における変換を例示する。これらの変換を R^7 に適用することもできる。

20

【 0 0 2 5 】

【 化 5 】

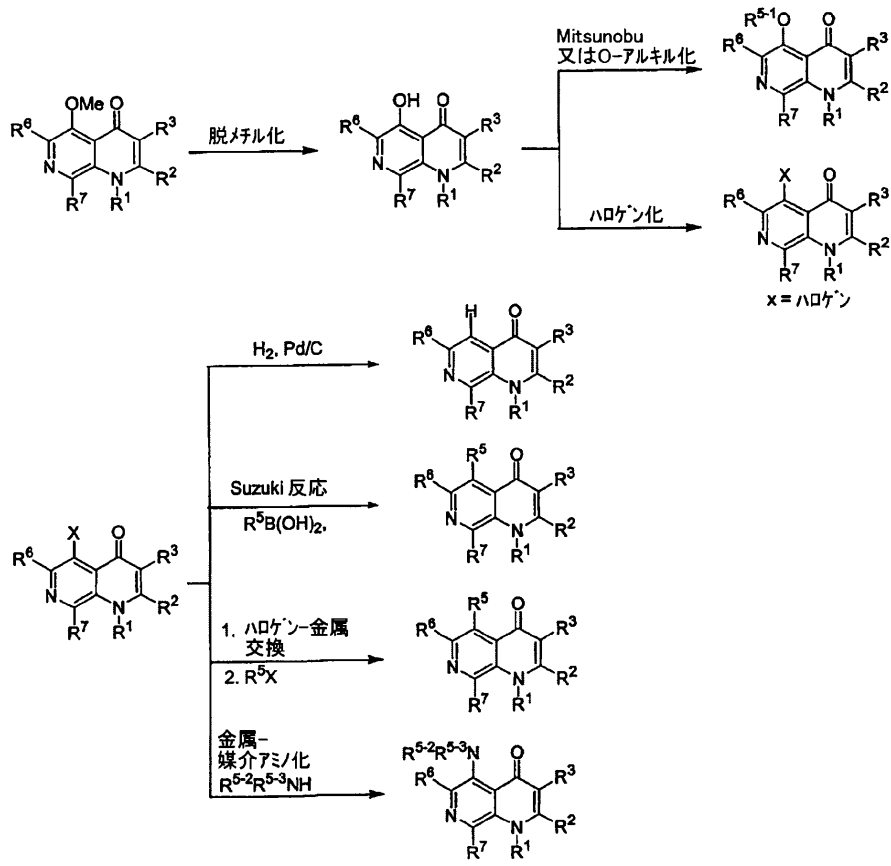
反応スキームIV

30

【 0 0 2 6 】

【化6】

反応スキームV



10

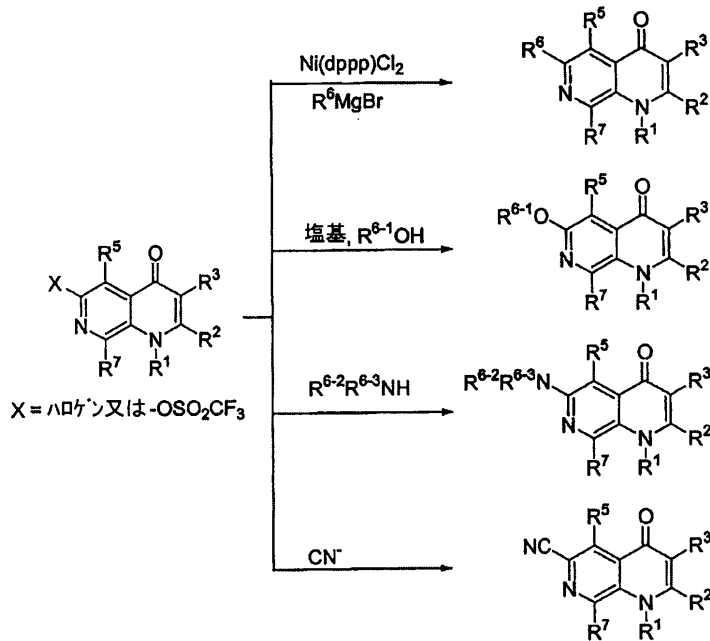
20

【0027】

30

【化7】

反応スキームVI



10

20

【0028】

新規な化合物の別の形態

本発明の化合物中に、(a)その立体異性体、(b)その製薬学的に許容され得る塩、(c)その互変異性体、(d)その保護酸及び共役酸ならびに(e)そのプロドラッグも含まれる。

立体異性体

これらの化合物の立体異性体には、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ混合物及びそれらの組み合わせが含まれ得るがこれらに限られない。通常の方法を用いて、エナンチオマーの出発材料を反応させることにより、あるいは本発明の化合物の異性体を分離することにより、そのような立体異性体を製造及び分離することができる。異性体には幾何異性体も含まれ得る。幾何異性体の例には、二重結合を横切るシス異性体又はトランス異性体が含まれるがこれらに限られない。他の異性体は本発明の化合物の中に包含される。異性体を純粋な形態で、又は上記の化合物の他の異性体との混合物において用いることができる。

30

製薬学的に許容され得る塩

本発明の化合物の製薬学的に許容され得る塩には、遊離の酸もしくは遊離の塩基のアルカリ金属塩の形成又は付加塩の形成に通常用いられる塩が含まれる。塩の性質は重要ではなく、但しそれは製薬学的に許容され得る。適した製薬学的に許容され得る酸付加塩は、無機酸又は有機酸から製造することができる。そのような無機酸の例は塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸である。適した有機酸は、脂肪族酸、環状脂肪族酸、芳香族酸、複素環式酸、カルボン酸及びスルホン酸の種類有機酸から選ばれることができる。有機酸及びスルホン酸の種類有機酸の例にはギ酸、酢酸、フロピオン酸、コハク酸、グルコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(embonic)(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ス

40

50

テアリン酸、アルゲン酸 (algenic)、N-ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸及びガラクトン酸ならびにそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限られない。

互変異性体

本発明の化合物の互変異性体は、本発明により包含される。かくして例えばカルボニルはそのヒドロキシ互変異性体を含む。

保護酸及び共役酸

保護酸には、エステル、ヒドロキシアミノ誘導体、アミド及びスルホンアミドのような保護酸が含まれるがこれらに限られない。

プロドラッグ

本発明はプロドラッグ及びプロドラッグの塩も含む。プロドラッグの形成は、親化合物の性質を強化するために当該技術分野において周知であり；そのような性質には溶解性、吸収性、生物学的安定性及び放出時間が含まれる（例えば“Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems”（第6版）、Ansel et al. 編集、Williams & Wilkins、1995年、27-29頁を参照されたく、それは引用することによりその記載事項が本明細書の内容となる）。通常用いられるプロドラッグは、主な薬剤生物変換を利用するように設計され、且つそれも本発明の範囲内であると考えられるべきである。主な薬剤生物変換反応にはN-脱アルキル化、O-脱アルキル化、脂肪族ヒドロキシル化、芳香族ヒドロキシル化、N-酸化、S-酸化、脱アミノ化、加水分解反応、グルクロニド化、硫酸化及びアセチル化が含まれる（例えばGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics（第9版）、Molinf et al. 編集、McGraw-Hill、1996年、11-13頁を参照されたく、それは引用することによりその記載事項が本明細書の内容となる）。

溶媒和物

本発明は溶媒和物及び塩の溶媒和物を含む。本発明の目的のための溶媒和物は、溶媒分子と配位して固体もしくは液体状態における錯体を形成している化合物の形態である。水和物は溶媒和物の特別な形態であり、その場合、配位は水とである。これらには一水和物及び半水和物が含まれるがこれらに限られない。

定義

当該技術分野における通常の熟練した有機化学者が用いる略語の包括的リストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1の発行物にあり；このリストは、典型的にはStandard List of Abbreviationsの表題の表中に示されている。該リスト中に含有される略語及び当該技術分野における通常の熟練した有機化学者が用いるすべての略語は、引用することにより本明細書の内容となる。

【0029】

本発明の目的のために、化学元素はPeriodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 第67版, 1986-87頁に従って同定される。

【0030】

本発明の目的のために、他にことわらなければ、置換基は以下の意味を有する：

アルキルは、一般的に1-8個（「1-8個の炭素原子の」）、好ましくは1-4個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル基を示す。「アルキル」基の例にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどが含まれる。

【0031】

ハロアルキルは、ハロゲンで、好ましくは塩素又はフッ素でペルハロレベルまで置換された直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルを示す。「ハロアルキル」基の例にはトリフルオロ

10

20

30

40

50

メチルなどが含まれる。

【0032】

アルコキシは、酸素原子を介して第2の基に結合したアルキル基を示す。「アルコキシ」基の例にはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシなどが含まれる。

【0033】

シクロアルキルは、上記で定義したような3～8個の炭素原子を有するアルキル基の単環式類似体を示す。「シクロアルキル」基の例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが含まれる。

【0034】

ヘテロアリールは、3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子の芳香族単環式基を示す。「ヘテロアリール」基の例にはチエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニルなどが含まれる。

【0035】

3～5個の炭素原子及びN、O及びSから選ばれる1～2個のヘテロ原子のヘテロシクロアルキルは、4～7個、好ましくは5もしくは6個の原子を有し、ここで炭素原子の1個もしくはそれより多くが窒素、酸素又は硫黄原子から独立して選ばれる1個もしくはそれより多い原子により置き換えられている単環式シクロアルキル基を示す。他にことわらなければヘテロシクロアルキル環は、安定な構造を生ずるいずれの炭素原子又はヘテロ原子において結合していることもでき、且つ置換されている場合、安定な構造を生ずるいずれの適した炭素原子又はヘテロ原子において置換されていることもできる。「ヘテロシクロアルキル」基の例にはモルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、テトラヒドロフラノなどが含まれる。

【0036】

ハロゲンハフ素、塩素、臭素及びヨウ素を示す。

【0037】

「場合による」又は「場合により」という用語は、続いて記述される事柄又は状況が起こっても又は起こらなくても良いことならびに事柄又は状況が起こる場合ならびにそれが起こらない場合を記述が含むことを意味する。例えば「場合により置換されていることができるアルキル」は、アルキル基が置換されてもされなくても良いことならびに記述が置換されたアルキル基及び置換を有していないアルキル基の両方を含むことを意味する。

略語及び頭字語

本開示を通じて以下の略語が用いられる場合、それらは以下の意味を有する：

| | |
|---------------------------------|------------------|
| CH ₂ Cl ₂ | 塩化メチレン |
| THF | テトラヒドロフラン |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| EtOAc | 酢酸エチル |
| Et ₃ N | トリエチルアミン |
| HCl | 塩酸 |
| ¹ H NMR | プロトン核磁気共鳴 |
| HPLC | 高性能液体クロマトグラフィー |
| K ₂ CO ₃ | 炭酸カリウム |
| NH ₄ Cl | 塩化アンモニウム |
| LC/MS | 液体クロマトグラフィー/質量分析 |
| MeOH | メタノール |
| RT | 保持時間 |
| h | 時間 |
| min | 分 |
| DMF | N,N-ジメチルホルムアミド |

10

20

30

40

50

| | |
|-------------|-----------------|
| B u L i | ブチルリチウム |
| T L C | 薄層クロマトグラフィー |
| T F A | トリフルオロ酢酸 |
| L i H M D S | リチウムヘキサメチルジシラジド |
| L D A | リチウムジイソプロピルアミド |
| A c O H | 酢酸 |

実験法

すべての反応は、他にことわらなければ乾燥アルゴン又は乾燥窒素の正の圧力下で行なわれ、磁気攪拌された。敏感な液体及び溶液はシリンジを介して移され、ゴムの隔壁を介して反応容器中に導入された。商業銘柄の試薬及び溶媒は、さらなる精製なしで用いられた。 10

【0038】

他にことわらなければ、「減圧下における濃縮」という用語は、約15 mmHgにおけるB u c h i回転蒸発器の使用を指す。すべての温度は修正されずに度摂氏()において報告される。他にことわらなければ、すべての部及びパーセンテージは容量による。

【0039】

プロトン(¹H)核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、V a r i a n M e r c u r y (300 MHz)又はB r u k e r A v a n c e (500 MHz)分光計を用い、標準としてM e₄S i (0 . 0 0)又は残留プロトン化溶媒(C H C l₃ 7 . 2 6 ; M e O H 3 . 3 0 ; D M S O 2 . 4 9)を用いて測定された。合成される実施例のNMRデータのいくつかは以下の詳細な実施例において開示されず、それらはそれらの対応する構造的帰属(s t r u c t u r a l a s s i g n m e n t s)と一致する。 20

【0040】

H P L C - M Sスペクトルは、クォーターナリーポンプ、254 nmに設定された可変波長検出器、Y M C p r o C - 1 8カラム(2 x 23 mm, 120 Å)が備えられたH e w l e t t - P a c k a r d 1100 H P L C及び電子スプレーイオン化を用いるF i n n i g a n L C Qイオントラップ質量分析器を用いて得た。源中のイオンの数に従う可変イオンタイム(v a r i a b l e i o n t i m e)を用い、120から1200 amuまでスペクトルを走査した。溶離剤はA : 0 . 0 2 % T F Aを含む水中の2 % C H₃C N及びB : 0 . 0 1 8 % T F Aを含むC H₃C N中の2 %水であった。1 . 0 m L / 分の流量で3 . 5分に及び10%から95% Bの勾配溶離を、0 . 5分の初期保持及び95% Bにおける0 . 5分の最終的保持とともに用いた。合計実験時間は6 . 5分であった。 30

【0041】

I U P A C名は、A C D / I L a b W e bサービスを用いて得た。

【0042】

本明細書に記載される本発明を例示するために以下の特定の実施例を示すが、それらは全く本発明の範囲を制限するとみなされてはならない。本発明の精神又は範囲から逸脱せずに本発明に変更及び修正を成し得ることは、当該技術分野における通常の熟練者に明らかかなはずである。 40

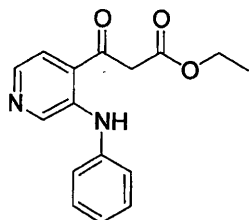
中間体及び代表的化合物：

中間体 1

3 - (3 - アニリノ - 4 - ピリジニル) - 3 - オキソプロパン酸エチル

【0043】

【化8】



【0044】

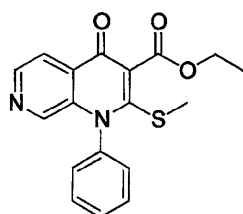
3 - アニリノイソニコチン酸 (413 mg , 1.92 ミリモル) (J . O r g . C h e m . 14 : 1949年 , 97 - 101 に従って製造) 及び 1 滴の D M F を C H ₂ C l ₂ (30 mL) 中に懸濁させた。得られる混合物に、塩化オキサリル (0.84 mL , 9.65 ミリモル) を 0 においてゆっくり加えた。1 時間の攪拌の後、反応混合物を減圧下で濃縮して酸クロリドを得た。- 40 で T H F (20 mL) 中にマロン酸水素エチル (0.53 mL , 4.49 ミリモル) を含有する別のフラスコに、n - B u L i (ヘキサン中の 2.5 M , 0.53 mL , 8.89 ミリモル) を加えた。溶液は白色の懸濁液となり、それを - 40 で 2 時間攪拌してから - 78 に冷却した。上記の混合物に、- 78 で T H F (20 mL) 中の酸クロリドを加えた。反応混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、室温に温め、さらに 1 時間攪拌し、水でクエンチングした。減圧下で溶媒を除去し、粗生成物を B i o t a g e カラムにより精製し、15% E t O A c / ヘキサンを用いて溶離させ、3 - (3 - アニリノ - 4 - ピリジニル) - 3 - オキソプロパン酸エチルを黄色の油として得た (80 mg , 15%) 。 R T (H P L C) : 2.34 分 ; M H ⁺ : 285 .

中間体 2

2 - (メチルスルファニル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル

【0045】

【化9】



【0046】

3 - (3 - アニリノ - 4 - ピリジニル) - 3 - オキソプロパン酸エチル (80 mg , 0.28 ミリモル) を T H F (4 mL) 中に溶解し、- 10 に冷却した。この溶液に C s ₂ C O ₃ (228 mg , 0.7 ミリモル) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌してから C S ₂ (0.044 mL , 1.4 ミリモル) を加えた。反応物を - 10 においてさらに 2 時間攪拌し、その時点で M e I (0.044 mL , 0.7 ミリモル) を加えた。さらに 4 時間の攪拌の後、反応混合物にさらに C s ₂ C O ₃ (91 mg , 0.21 ミリモル) を加え、反応物を終夜攪拌した。粗反応混合物を E t O A c で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥した。粗生成物を調製的逆 - 相 H P L C により精製し、2 - (メチルスルファニル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルを褐色の個体として得た (30 mg , 28%)

: R T (H P L C) : 2.45 分 , M H ⁺ : 341 .

【0047】

10

20

30

40

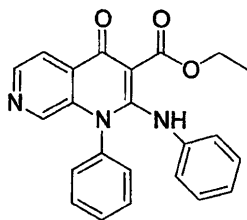
50

中間体 3

2 - アニリノ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン -
3 - カルボン酸エチル

【 0 0 4 8 】

【 化 1 0 】



10

【 0 0 4 9 】

- 40 における THF (2 mL) 中のアニリン (22 mg , 0 . 18 ミリモル) の溶液に LiHMDS を加えた。1 時間後、THF (1 mL) 中の 2 - (メチルスルファニル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル (30 mg , 0 . 088 ミリモル) の溶液を滴下した。20 分後、ブラインを用いて反応をクエンチングし、混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。粗生成物を調製的逆 - 相 HPLC により精製し、2 - アニリノ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルを黄色の固体として得た (15 mg , 44 %)。RT (HPLC) : 2 . 24 分 ; MH⁺ : 386。

20

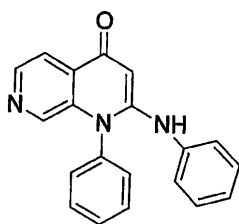
【 実施例 1 】

【 0 0 5 0 】

2 - アニリノ - 1 - フェニル - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン

【 0 0 5 1 】

【 化 1 1 】



30

【 0 0 5 2 】

HCl / HOAc の 2 : 1 混合物 (3 mL) を 2 - アニリノ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル (13 mg , 0 . 034 ミリモル) に加え、反応物を 120 に 18 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、NaOH 水溶液 (20 %) を用いて中和し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。減圧下で溶媒を除去し、Et₂O を用いて残留物を磨砕し、2 - アニリノ - 1 - フェニル - 1 , 7 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オンを得た (5 mg , 47 %)。RT (HPLC) : 1 . 77 分 ; MH⁺ : 314。

40

【 0 0 5 3 】

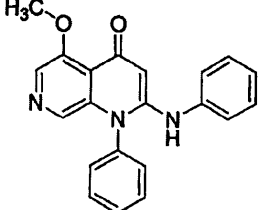
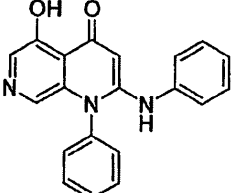
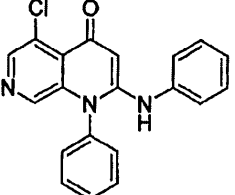
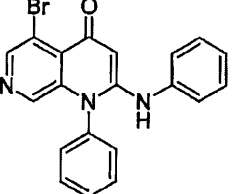
中間体及び実施例に関する上記の方法ならびに反応スキーム I ~ VI を単独で、又は組み合わせて用い、多様な式 (I) の化合物を、適した出発材料を用いて製造することができる。代表的化合物を表 1 に挙げる。

【 0 0 5 4 】

50

【表 1】

表1

| 実施例 | 構造 |
|-----|---|
| 2 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem> |
| 3 |  <chem>Oc1ccn(c1=O)N(c2ccccc2)C3=CC=CC=C3</chem> |
| 4 |  <chem>Clc1ccn(c1=O)N(c2ccccc2)C3=CC=CC=C3</chem> |
| 5 |  <chem>Brc1ccn(c1=O)N(c2ccccc2)C3=CC=CC=C3</chem> |

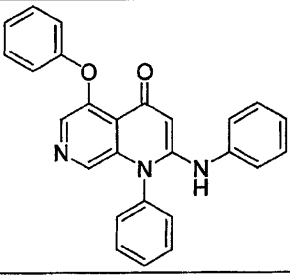
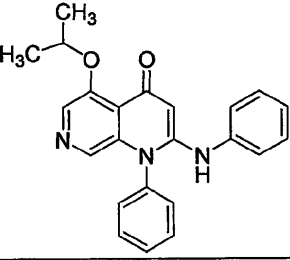
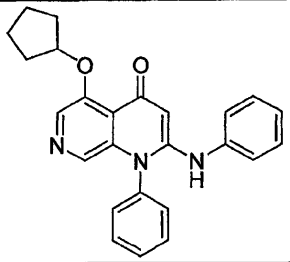
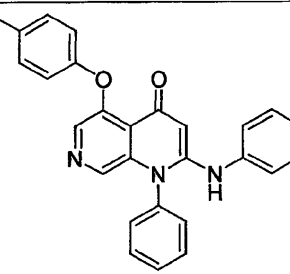
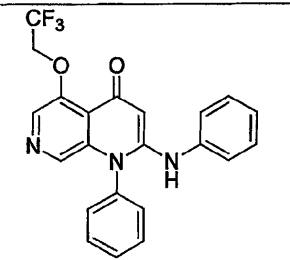
10

20

30

【 0 0 5 5 】

【表 2】

| | |
|----|--|
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |

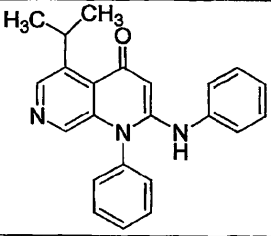
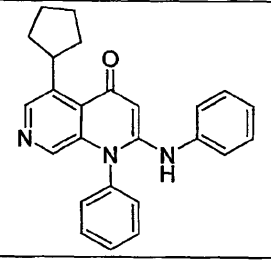
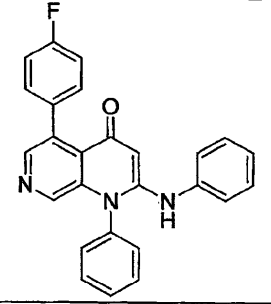
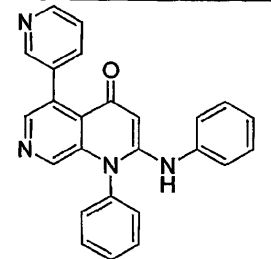
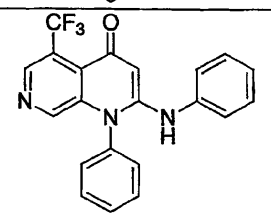
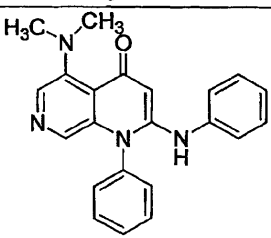
10

20

30

【 0 0 5 6 】

【表 3】

| | |
|----|---|
| 11 |  <chem>Cc1cc2c(c1)c(=O)n(c2)C1=CC=CC=C1</chem> |
| 12 |  <chem>C1CC(C1)c2cc3c(c2)c(=O)n(c3)C1=CC=CC=C1</chem> |
| 13 |  <chem>Fc1ccc2c(c1)c(=O)n(c2)C1=CC=CC=C1</chem> |
| 14 |  <chem>C1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2N2C(=O)c3cc4c(c3)ncn4</chem> |
| 15 |  <chem>C1=CC=CC=C1C2=CC(=C(C(F)(F)F))C(=O)N2C1=CC=CC=C1</chem> |
| 16 |  <chem>CN(C)c1cc2c(c1)c(=O)n(c2)C1=CC=CC=C1</chem> |

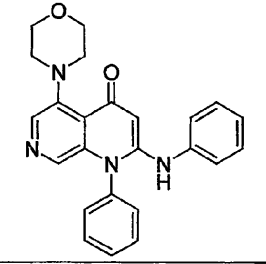
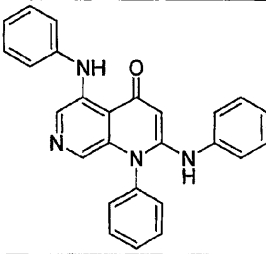
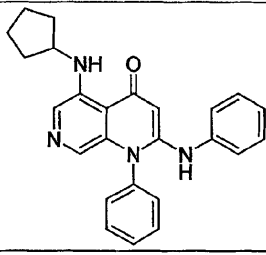
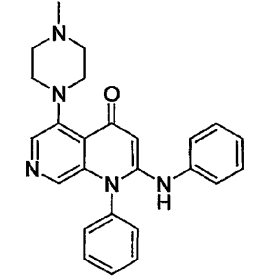
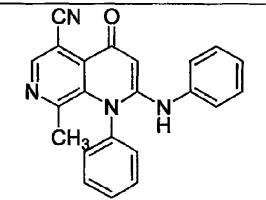
10

20

30

40

【表 4】

| | |
|----|--|
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |

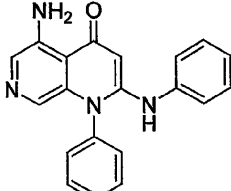
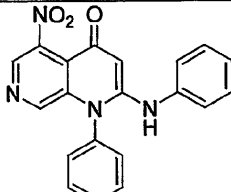
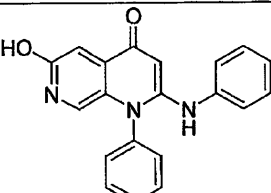
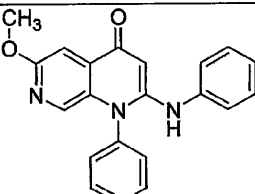
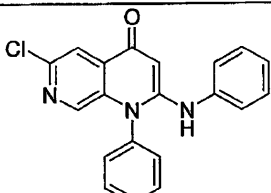
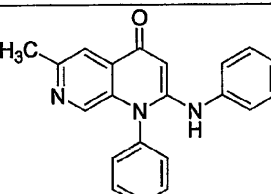
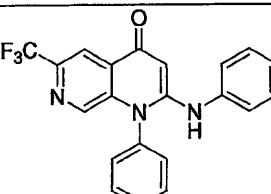
10

20

30

【 0 0 5 8 】

【表 5】

| | |
|----|---|
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |

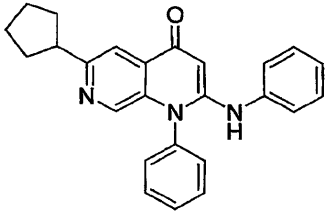
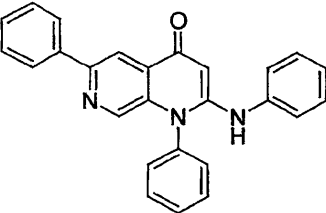
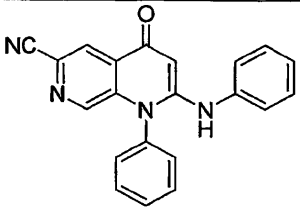
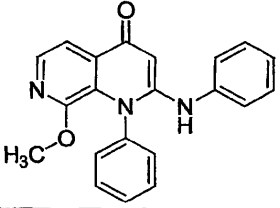
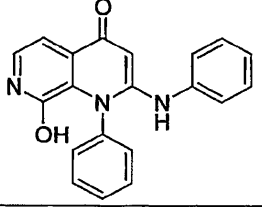
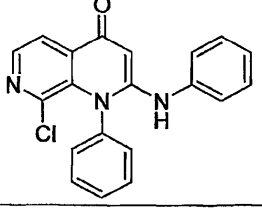
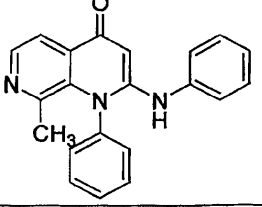
10

20

30

40

【表 6】

| | |
|----|---|
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |

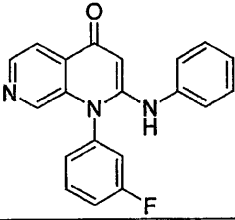
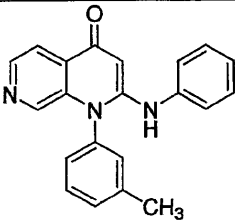
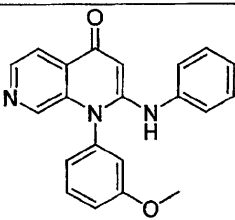
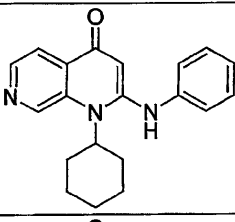
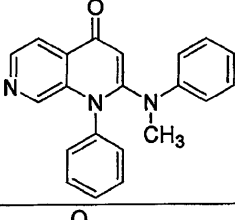
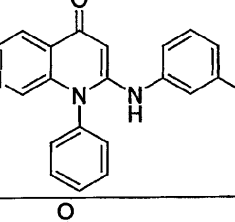
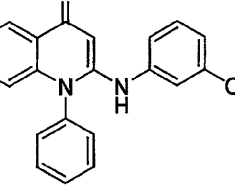
10

20

30

40

【表 7】

| | |
|----|---|
| 36 |  |
| 37 |  |
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |
| 41 |  |
| 42 |  |

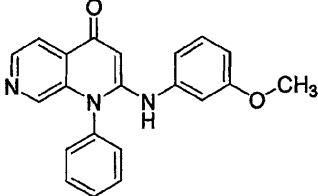
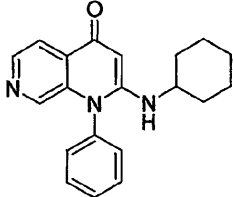
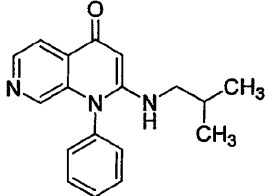
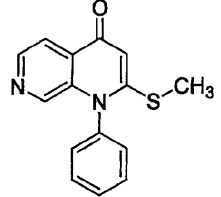
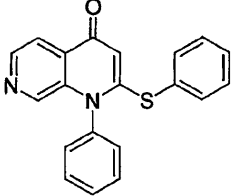
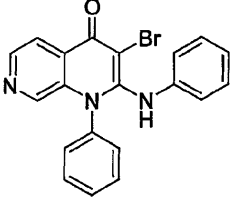
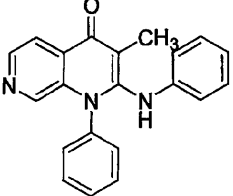
10

20

30

40

【表 8】

| | |
|----|---|
| 43 |  |
| 44 |  |
| 45 |  |
| 46 |  |
| 47 |  |
| 48 |  |
| 49 |  |

10

20

30

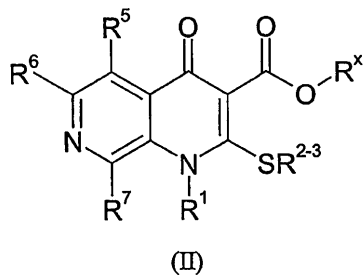
40

【 0 0 6 2 】

本出願は、式 (I I)

【 0 0 6 3 】

【化 1 2】



10

【0064】

[式中、 R^x はアルキル基、例えばメチル又はエチル、好ましくはエチルを示し、 $R^1 \sim R^7$ は上記で定義された通りである]

の化合物を、例えば酢酸中の塩酸のような酸性媒体中における反応により、脱カルボキシル化する本発明の化合物の製造法にも関する。

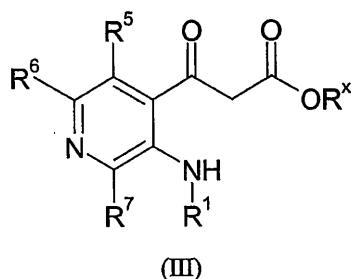
【0065】

式 (I I) の化合物は、最初に式 (I I I)

【0066】

【化 1 3】

20



30

【0067】

[式中、 R^x 及び $R^1 \sim R^7$ は上記で定義された通りである]

の化合物を塩基、好ましくは炭酸セシウムの存在下で二硫化炭素と反応させ、続いて中間体を式 (I V)



[式中、 X は離脱基、例えばハロゲン、好ましくはヨウ素及び臭素を示し、 R^{2-3} は上記で定義された通りである]

の化合物と反応させることにより製造することができる。

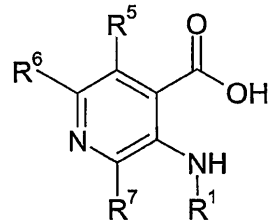
【0068】

式 (I I I) の化合物は、最初に式 (V)

40

【0069】

【化14】



(V)

10

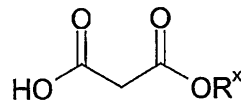
【0070】

[式中、 R^1 及び $R^5 \sim R^7$ は上記で定義された通りである]

の化合物を、例えば塩化オキサリルとの反応により酸クロリドに転換し、続いて塩基、好ましくは *n*-BuLi の存在下で式(VI)

【0071】

【化15】



(VI)

20

【0072】

[式中、 R^x は上記で定義された通りである]

の化合物と反応させることにより製造することができる。

【0073】

あるいはまた、式(V)の化合物の代わりに3-アニリノイソニコチン酸(J. Org. Chem. 14: 1949年, 97-101に従って製造)を用い、非置換環系を得ることができ、それを後の段階に置換基 R^5 、 R^6 及び R^7 で置換する。

30

【0074】

R^2 が $-NR^{2-1}R^{2-2}$ を示し、ここで R^{2-1} 及び R^{2-2} は上記の通りである式(I)の化合物は、式(II)の化合物を式(VI)

[式中、 R^{2-1} 及び R^{2-2} は上記の通りである]

の化合物と反応させ、続いて脱カルボキシル化を行なうことにより製造することができる。

40

【0075】

式(IV)、(V)及び(VI)の化合物は文献から既知であるか、又は文献から既知の方法に従って製造することができる。式(V)のニコチン酸は、当該分野における文献に従って製造することができた(例えばChem. Pharm. Bull., 30: 1982年, 1257; Chem. Pharm. Bull., 24: 1976年, 2699; J. Med. Chem., 15: 1972年, 206; J. Amer. Chem. Soc., 119: 1997年, 1809; J. Chem. Soc., 18: 1996年, 2221-2226; 米国特許第5,962,481号明細書; 米国特許第5,571,775号明細書; 米国特許第5,614,469号明細書及び国際公開第00/64449号パンフレットを参照されたい)。

50

使用法

本発明は、糖尿病ならびに関連する疾患及び状態の処置のための方法も含む。1つのそのような方法は、必要のある患者に1種もしくはそれより多い本発明の化合物の治療的に有効な量を投与する段階を含んでなる。

【0076】

本発明の化合物を糖尿病、例えば1型及び2型糖尿病を含む糖尿病の処置のための本発明の方法において用いることができる。そのような方法は糖尿病及び糖尿病合併症の発症を遅らせることもできる。本発明の方法において本発明の化合物を用いて処置もしくは予防され得る他の疾患及び状態には：若年発症の成人型糖尿病 (Maturity-Onset Diabetes of the Young) (MODY) (Herman, et al. 著, Diabetes 43:1994年, 40); 成人潜在性自己免疫性糖尿病 (Latent Autoimmune Diabetes Adult) (LADA) (Zimmet, et al. 著, Diabetes Med. 11:1994年, 299); 耐糖能障害 (impaired glucose tolerance) (IGT) (Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supp. 1): S5, 1999年); 空腹時グルコース障害 (impaired fasting glucose) (IFG) (Charles, et al. 著, Diabetes 40:1991年, 796); 妊娠性糖尿病 (Metzger 著, Diabetes, 40:1991年, 197); 及び代謝性シンドロームXが含まれる。

10

20

【0077】

さらに本発明の化合物は、肥満のような障害において、ならびにアテローム性動脈硬化疾患、高脂血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、高血圧、心臓血管病 (アテローム性動脈硬化症、冠動脈性心疾患、冠動脈疾患及び高血圧を含む)、脳血管病及び末梢血管病の処置において；ならびに狼瘡、多嚢胞性卵巣症候群、発ガン及び過形成の処置において有効であり得る。本発明の化合物は、例えば脂質堆積細胞を生ずる細胞分化、例えば異常な膵臓ベータ細胞機能、インスリン分泌腫瘍及び/又はインスリンに対する自己抗体、インスリンレセプターに対する自己抗体又は膵臓ベータ細胞に刺激性の自己抗体の故の自己免疫低血糖に含まれるインスリン感受性及び血液グルコースレベルの調節、アテローム性動脈硬化斑の形成に導くマクロファージ分化、炎症応答、発ガン、過形成、脂肪細胞遺伝子発現、脂肪細胞分化、膵臓 - 細胞質量の減少、インスリン分泌、インスリンに対する組織の感受性、脂肪肉腫細胞成長、多嚢胞性卵巣疾患、慢性無排卵、高アンドロゲン症、プロゲステロン生産、ステロイド生成、細胞におけるレドックス電位及び酸化ストレス、酸化窒素シンターゼ (NOS) 生産、ガンマグルトミルトランスペプチダーゼ、カタラーゼ、血漿トリグリセリド、HDL及びLDLコレステロールレベルの向上などに関連する生理学的障害の処置のためにも有用であり得る。

30

【0078】

糖尿病の二次的原因の処置のための本発明の方法において本発明の方法を用いることもできる (Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supp. 1): S5, 1999年)。そのような二次的原因にはグルココルチコイド過剰、成長ホルモン過剰、褐色細胞腫及び薬剤 - 誘導糖尿病が含まれる。糖尿病を誘導し得る薬剤には、ピリミニル (pyriminil)、ニコチン酸、グルココルチコイド、フェニトイン (phenytoin)、甲状腺ホルモン、 - アドレナリン作用薬、 - インターフェロン及びHIV感染の処置に用いられる薬剤が含まれるがこれらに限られない。

40

【0079】

本発明の方法及び化合物を単独で、又は糖尿病及び関連障害の処置において当該技術分野における熟練者に既知の追加の治療及び/又は化合物と組み合わせて使用することができる。あるいはまた、本明細書に記載される方法及び化合物を、部分的に又は完全に、組み合わせ治療において用いることができる。

50

【0080】

本発明の化合物を、PPARアゴニスト、スルホニルウレア薬、非-スルホニルウレア分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作物質、インスリン分泌促進薬、肝臓グルコース排出量低下性化合物、インスリン及び抗-肥満薬を含む、糖尿病の処置のための他の既知の治療と組み合わせて投与することもできる。そのような治療を本発明の化合物の投与の前に、それと同時に又はそれに続いて施すことができる。インスリンは長期及び短期作用形態の両方ならびにインスリンの調剤を含む。PPARアゴニストは、PPARサブユニットのいずれか又はそれらの組み合わせのアゴニストを含むことができる。例えばPPARアゴニストはPPAR- α 、PPAR- γ 、PPAR- δ 又はPPARのサブユニットの2種もしくは3種のいずれかの組み合わせのアゴニストを含むことができる。PPARアゴニストは、例えばロシグリタゾン (rosiglitazone) 及びピオグリタゾン (pioglitazone) を含む。スルホニルウレア薬は例えばグリブライド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、クロルプロパミド (chlorpropamide) 及びグリピジド (glipizide) を含む。本発明の化合物と一緒に投与されると糖尿病の処置に有用であり得る α -グルコシダーゼ阻害剤にはアカルボース、ミグリトール及びボグリボースが含まれる。式(I)の化合物と一緒に投与されると糖尿病の処置に有用であり得るインスリン感作物質にはチアゾリジンジオン類及び非-チアゾリジンジオン類が含まれる。本発明の化合物と一緒に投与されると糖尿病の処置に有用であり得る肝臓グルコース排出量低下性化合物にはメツフォルミン、例えばグルコファージ (Glucophage) 及びグルコファージ XRが含まれる。本発明の化合物と一緒に投与されると糖尿病の処置に有用であり得るインスリン分泌促進薬にはスルホニルウレア及び非-スルホニルウレア薬：GLP-1、GIP、PAC/VPACレセプターアゴニスト、セクレチン、ナテグリニド (nateglinide)、メグリチニド (meglitinide)、レパグリニド (repaglinide)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリメピリド (glimepiride)、クロルプロパミド (chlorpropamide)、グリピジド (glipizide) が含まれる。GLP-1には、本来のGLP-1より長い半減期を有するGLP-1の誘導体、例えば脂肪酸誘導体化GLP-1及びエキセンジン (exendin) が含まれる。本発明の1つの態様において、インスリン分泌促進薬への膵臓 β -細胞の感受性を向上させるために、本発明の化合物はインスリン分泌促進薬と組み合わせて用いられる。

【0081】

本発明の化合物を抗-肥満薬と組み合わせて本発明の方法において用いることもできる。抗-肥満薬には α -3アゴニスト、CB-1アンタゴニスト、食欲抑制剤、例えばシブトラミン (sibutramine) (メリディア (Meridia)) 及びリパーゼ阻害剤、例えばオルリスタット (orlistat) (キセニカル (Xenical)) が含まれる。

【0082】

糖尿病患者における脂質障害の処置に通常用いられる薬剤と組み合わせて、本発明の化合物を本発明の方法において用いることもできる。そのような薬剤には、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、ニコチン酸、胆汁酸封鎖剤 (bile acid sequestrants) 及びフィブリン酸誘導体が含まれるがこれらに限られない。血圧降下薬、例えば β -遮断薬及びACE阻害剤と組み合わせて本発明の化合物を用いることもできる。

【0083】

そのような共-治療を2種もしくはそれより多くの薬剤のいずれかの組み合わせ (例えばインスリン感作物質及び抗-肥満薬との組み合わせにおける本発明の化合物) において施すことができる。そのような共-治療を上記のように製薬学的組成物の形態で施すことができる。

用語

本明細書で用いられる場合、種々の用語は下記に定義される。

10

20

30

40

50

【0084】

本発明又はその好ましい態様の要素を導入する場合、冠詞「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その」及び「該」は、1つもしくはそれより多くの要素があることを意味することが意図されている。「含んでなる(comprising)」、「含む(including)」及び「有する」という用語は包含的であり、且つ挙げられている要素以外の追加の要素があり得ることを意味することが意図されている。

【0085】

本明細書で用いられる場合、「患者」という用語は哺乳類(例えば人間及び動物)を含む。

【0086】

「処置」という用語は、患者の状態を直接又は間接的に向上させるか、あるいは患者における状態もしくは障害の進行を遅らせる目的で、人間を含む患者に医学的助力を与えるいずれかのプロセス、作用、適用、治療などを含む。

【0087】

「組み合わせ治療」又は「共-治療」という用語は、糖尿病状態及び/又は障害の処置のための2種もしくはそれより多くの治療薬の投与を意味する。そのような投与は、実質的に同時のやり方における、例えば固定された比率の活性成分を有する単一のカプセルにおける、あるいは各阻害剤のための複数の個別のカプセルにおける2種もしくはそれより多くの治療薬の共-投与を包含する。さらにそのような投与は、逐次的なやり方におけるそれぞれの型の治療薬の使用を包含する。

【0088】

「治療的に有効な」という句は、与えられる治療処置に伴う副作用を避けるか又は最小にしなが、糖尿病状態又は障害の重度における向上の目的を達成するであろう、投与されるそれぞれの薬剤の量を意味する。

【0089】

「製薬学的に許容され得る」という用語は、被修飾項(subject item)が製薬学的製品中での使用に適していることを意味する。

【0090】

「プロドラッグ」という用語は、患者への投与及び続く吸収の後に、生体内で活性種に転換される薬剤前駆体である化合物を含む。生体内における活性種への転換は、典型的にはいくつかのプロセス、例えば代謝的転換を介する。プロドラッグの例は活性化合物のアシル化形態である。

【0091】

化合物の評価

当該技術分野で周知の試験管内、生体外及び生体内アッセイを介して本発明の化合物の活性の立証を行なうことができる。例えば糖尿病及び関連障害、例えばシンドロームX、耐糖能障害、空腹時グルコース障害及び高インスリン血症の処置のための製薬学的薬剤の有効性を立証するために、以下のアッセイを用いることができる。

96-ウェルプレートにおける偽島の調製

4匹のSprague Dawleyラットからの膵臓を、寸法が約1mm²又はそれより小さい小片に分割した。次いで組織をHanks-Hepes緩衝液(127mM NaCl, 5.4mM KCl, 0.34mM Na₂HPO₄, 4.4mM KH₂PO₄, 20mM HEPES(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンサルホン酸), 1.2mM CaCl₂/5mM グルコース)で3回濯ぎ、コラゲナーゼ(Liberase, 0.25mg/ml, Roche Diagnostic Corp., Indianapolis, IN)を用い、水浴振盪機中で37において10分間消化した。

【0092】

消化された膵臓組織を50mLのHanks-Hepes緩衝液で3回濯ぎ、コラゲナーゼを除去した。次いで250µmのフィルターを介して組織ペレットを濾過し、濾液を

10

20

30

40

50

Hanks - Hepes 緩衝液中の 27% Ficoll (Sigma, St. Louis, MO, USA) w/v の 16 ml と混合した。次いで 3 種の Ficoll の層 (それぞれ 23%、20.5% 及び 11% ; 8 mL の各濃度) を、27% Ficoll 中の島組織の混合物の上に乗せ、勾配を形成した。

【0093】

次いで Ficoll 勾配を 1,600 rpm で室温において 10 分間遠心した。ランゲルハンス島は、島のサイズに依存して 11% と 20.5% の間及び 20.5% と 23% の間の界面に濃縮された。2 つの界面から島を集め、Ca⁺⁺ - 非含有 Hanks - Hepes 緩衝液で 2 回濯いだ。次いで 1 mM EDTA を含有する 5 ml の Ca⁺⁺ - 非含有 Hanks - Hepes 緩衝液中に島を懸濁させ、室温で 8 分間インキュベーションした。

10

【0094】

島懸濁液にトリプシン及び DNase 1 をそれぞれ 25 µg/ml 及び 2 µg/ml の最終的濃度まで加えた。この懸濁液を 30 で 10 分間、振盪しながらインキュベーションした。10% FBS を含む 40 ml の RPMI 1640 (GIBCO Life Technologies, Invitrogen, Carlsbad, CA) を加えることにより、トリプシン消化を停止させた。トリプシン消化された島細胞を次いで 63 µm のナイロンフィルター (PGC Scientific, Frederick, MD) を介して濾過し、大きな細胞クラスターを除去した。

【0095】

分散された島細胞を次いで洗浄し、顕微鏡下で血球計を用いて計数し、V - 底 96 - ウェルプレート中に播種した (ウェル当たり 2,500 個の細胞)。分散された島細胞懸濁液を次いで 1,000 rpm で 5 分間遠心した。Hanks - Hepes 緩衝液を除去し、10% FBS、1% ペニシリン - ストレプトマイシン及び 2 mM L - グルタミンを含有する 200 µL の RPMI 1640 培地で置き換えた。次に 96 - ウェルプレートを 1,000 rpm で 5 分間遠心し、プレートの V - 底に濃縮されて偽島を形成する分散された島細胞を集めた。これらの偽島を次いで、5% CO₂ を有する 37 における細胞培養インキュベーター中で終夜培養し、次いでアッセイのために用いた。

20

3T3 - L1 細胞と一緒に偽島インキュベーション

分散された島細胞 (上記の方法により調製) を、10% FBS を含む通例の RPMI 1640 培地で洗浄し、顕微鏡下で血球計を用いて計数し、3T3 - L1 細胞と一緒に V - 底 96 - ウェルプレート中に播種した (ウェル当たり 2,500 個の島細胞及び 1,250 個の 3T3 - L1 細胞)。次いで細胞懸濁液を 1,000 rpm で 5 分間遠心し、プレートの V - 底に濃縮されて偽島を形成する分散された島細胞を集めた。これらの偽島を次いで 5% CO₂ を有する 37 における細胞培養インキュベーター中で終夜、3T3 - L1 細胞と共に培養し、次いでアッセイのために用いた。

30

偽島の凍結及び解凍

分散された島細胞 (実施例 1 に記載した方法により調製) を上記の通りに計数し、10% FBS 及び 10% DMSO を含む通例の RPMI 1640 培地中で mL 当たり 2×10^5 個の細胞の濃度に希釈した。アリコート (1 mL) をクライオ管 (cryotube) に移し、クライオ管を液体窒素タンク内の蒸気相中の棚内に置いてから液体窒素中で凍結させた。

40

【0096】

細胞を解凍し、次いで通例の培地で洗浄し、V - 底 96 - ウェルプレート中に播種した (ウェル当たり 5,000 個の細胞)。次に 96 - ウェルプレートを 1,000 rpm で 5 分間遠心し、プレートの V - 底に濃縮されて偽島を形成する分散された島細胞を集めた。これらの偽島を次いで 5% CO₂ を有する 37 における細胞培養インキュベーター中で終夜培養し、次いでアッセイのために用いた。

インスリン放出アッセイのための静置偽島インキュベーション

上記の方法により偽島を調製した。終夜のインキュベーションに続き、RPMI 1640 培地を除去し、100 µL の Krebs - Ringer - Hepes 緩衝液 (115

50

mM NaCl, 5.0 mM KCl, 24 mM NaHCO₃, 2.2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, 0.25% BSA (ウシ血清アルブミン), 0.002% Phenol Red, pH 7.35 - 7.40) により置き換えた。次いで細胞懸濁液を1,000 rpmで5分間遠心し、分散された島細胞をペレット化した。

【0097】

30分間の予備 - インキュベーションのために、96 - ウェルプレート中の偽島を37における水浴中で、95% O₂ / 5% CO₂を継続的に通気して(gassed) インキュベーションした。予備 - インキュベーション緩衝液を除去し、種々の試験基質を含有する50 μLのインキュベーション緩衝液(Krebs - Ringer - Hepes緩衝液, pH 7.35 - 7.40)で置き換えた。

10

【0098】

96 - ウェルプレートを再度1,000 rpmで5分間遠心し、偽島を形成した。これらの96 - ウェルプレート中の偽島を37における水浴中で、95% O₂ / 5% CO₂を継続的に供給し、静置して60分間インキュベーションした。60 - 分間のインキュベーションの後、インキュベーション緩衝液(25 μL)を集め、インスリン含有量アッセイのために用いた(ELISAアッセイ, ALPCO, NH, USA)。

インスリン生合成のための静置偽島インキュベーション

上記の通りに偽島を調製した。終夜の培養の後、3 mM グルコースを含有するKRBH(Krebs - Ringer - Hepes緩衝液, 135 mM NaCl, 3.6 mM KCl, 10 mM HEPES, 5 mM NaHCO₃, 0.5 mM NaH₂PO₄, 0.5 mM MgCl₂, 1.5 mM CaCl₂, 0.1% BSA)中で37において30分間、偽島を予備インキュベーションし、次いで試験化合物及び2 μM ³H - ロイシン(100 μL)(Amersham, Piscataway, NJ)と一緒に37で90分間インキュベーションした。次いで偽島を1 mM ロイシン(Sigma, St. Louis, MO)を含有するKRBHで3回洗浄し、2 mM 酢酸(100 μL)中でライシスし、15秒間音波処理し、10 N NaOH(20 μL)を用いて中和した。0.1% Triton X - 100(Calbiochem, San Diego, CA)を含有するHEPES(50 mM)を加えて体積を1 mLとし、試料を1750 x gで10分間、高速回転させた。プロテイン A アガロース(Protein A Agarose)(試料当たり50 μL)を抗 - インスリン抗体(Linco, St. Charles, MO)(試料当たり100 μL)と一緒に2時間予備インキュベーションし、2回洗浄した。750 μLの試料に抗体ビーズ混合物(50 μL)を加え、4で終夜インキュベーションした。0.1% Triton X - 100を含有するHEPES(50 mM)を用いて免疫沈降物を3回洗浄した。次いでシンチレーションカウンターにおいてビーズを計数した。

20

30

グルカゴン放出のための静置偽島インキュベーション

上記の通りに偽島を調製した。終夜のインキュベーションに続き、RPMI 1640培地を除去し、100 μLのKrebs - Ringer - Hepes緩衝液(115 mM NaCl, 5.0 mM KCl, 24 mM NaHCO₃, 2.2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, 0.25% BSA, 0.002% Phenol Red, pH 7.35 - 7.40)により置き換えた。次いで細胞懸濁液を1,000 rpmで5分間遠心し、分散された島細胞をペレット化した。

40

【0099】

30分間の予備 - インキュベーションのために、96 - ウェルプレート中の偽島を37における水浴中で、95% O₂ / 5% CO₂を継続的に供給してインキュベーションした。予備 - インキュベーション緩衝液を除去し、種々の試験化合物を含有する50 μLのインキュベーション緩衝液(Krebs - Ringer - Hepes緩衝液, pH 7.35 - 7.40)で置き換えた。

【0100】

50

96 - ウェルプレートを再度 1,000 rpm で 5 分間遠心し、偽島を形成した。これらの 96 - ウェルプレート中の偽島を 37 における水浴中で、95% O₂ / 5% CO₂ を継続的に供給し、静置して 60 分間インキュベーションした。60 - 分間のインキュベーションの後、インキュベーション緩衝液 (25 μL) を集め、グルカゴン含有量アッセイのために用いた (Glucagon RIA キット; Linco, St. Charles, MO)。

向インスリン性化合物の同定のためのアッセイ

上記の通りに偽島を調製した。分散された島細胞を次いで洗浄し、血球計を用いて計数し、10% FBS、1% ペニシリン - ストレプトマイシン及び 2 mM L - グルタミンを含有する 200 μL の RPMI 1640 培地と一緒に V - 底 96 - ウェルプレート中に播種した (ウェル当たり 2,500 個の細胞)。次に 96 - ウェルプレートを 1,000 rpm で 5 分間遠心し、プレートの V - 底に濃縮されて偽島を形成する分散された島細胞を集めた。これらの偽島を次いで、5% CO₂ を有する 37 における細胞培養インキュベーター中で終夜培養した。

10

【0101】

終夜のインキュベーションに続き、RPMI 1640 培地を除去し、3 mM のグルコースを含む 100 μL の Krebs - Ringer - Hepes 緩衝液 (115 mM NaCl, 5.0 mM KCl, 24 mM NaHCO₃, 2.2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, 0.25% BSA, 0.002% Phenol Red, pH 7.35 - 7.40) により置き換えた。次いで細胞懸濁液を 1,000 rpm で 5 分間遠心し、分散された島細胞をペレット化した。

20

【0102】

30 分の予備 - インキュベーションのために、96 - ウェルプレート中の偽島を 37 における水浴中で、95% O₂ / 5% CO₂ を継続的に供給してインキュベーションした。予備 - インキュベーション緩衝液を除去し、試験化合物を含有する 50 μL のインキュベーション緩衝液 (Krebs - Ringer - Hepes 緩衝液, pH 7.35 - 7.40) で置き換えた。96 - ウェルプレートを再度 1,000 rpm で 5 分間遠心し、偽島を形成した。これらの偽島を次いで 37 における水浴中で、95% O₂ / 5% CO₂ を継続的に供給し、静置して 30 分間インキュベーションした。30 - 分間のインキュベーションの後、インキュベーション緩衝液 (25 μL) を集め、インスリン含有量アッセイのために用いた。

30

【0103】

本発明の化合物を上記のアッセイにおいて、基礎レベルを超えるインスリン放出を刺激するそれらの能力に関して試験管内で調べることができる。

【0104】

本発明に従う化合物の生体内効果を以下のアッセイにおいて立証することができる：

痩せたラット (Wistar, 雄, 250 ~ 300 g) を終夜断食させ、2 つのグループ：ビヒクル及び化合物処置 (グループ当たり 8 匹のラット) に分ける。経口的強制飼養を介してビヒクル又は化合物を投与する (1.5 mL / ラット)。2 時間後、グルコース (30%, 体重の kg 当たり 2 g) を腹腔内に注入する。グルコース注入から 0、15、30 及び 60 分後に尾の血液試料を集め、Glucometer (Bayer Diagnostics, Mishawaka, IN) を用いて血液グルコースを測定する。

40

製薬学的組成物

上記の試験又は哺乳類における上記で同定された状態の処置のための有効性を決定するために用いられる他の周知のアッセイに基づき、且つこれらの結果をこれらの状態の処置に用いられる既知の薬剤の結果と比較することにより、本発明の化合物の有効用量を、それぞれの所望の適応症の処置に関して容易に決定することができる。これらの状態の 1 つの処置において投与されるべき活性成分の量は、用いられる特定の化合物及び投薬量単位、投与の様式、処置の期間、処置される患者の年齢及び性別ならびに処置される状態の性質及び程度のような考慮事項に従って広く変わり得る。

50

【0105】

投与されるべき活性成分の合計量は、一般に1日当たり体重の1kgにつき約0.001mg~約200mg、好ましくは体重の1kg当たり約0.01mg~約200mgの範囲であることができる。単位投薬量は約0.05mg~約1500mgの活性成分を含有することができ、1日に1回もしくはそれより多く投与されるることができる。静脈内、筋肉内、皮下及び非経口的注入ならびに輸液法の使用を含む注入による投与のための毎日の投薬量は、約0.01~約200mg/kgであることができる。毎日の直腸的投薬量管理は、合計体重の1kg当たり0.01~200mgであることができる。経皮的濃度は、0.01~200mg/kgの毎日の投薬量を保持するのに必要な濃度であることができる。

10

【0106】

もちろん、それぞれの患者のための特定の初期及び継続投薬量管理は、診療する診断医により決定される状態の性質及び重度、用いられる特定の化合物の活性、患者の年齢、患者の食事、投与の時間、投与の経路、薬剤の排泄の速度、薬剤の組み合わせなどに従って変わるであろう。所望の処置の様式及び本発明の化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の投薬の回数は、通常の処置試験を用いて当該技術分野における熟練者により突き止められ得る。

【0107】

必要のある患者に適切に調製された製薬学的組成物において投与することにより、本発明の化合物を所望の薬理学的効果を達成するために用いることができる。本発明の目的の場合、患者は、特定の状態又は疾患に関する処置の必要がある人間を含む哺乳類である。従って本発明は、製薬学的に許容され得る担体及び本明細書に記載される方法により同定される化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルの製薬学的に有効な量を含む製薬学的組成物を包含する。製薬学的に許容され得る担体は、比較的無毒性であり且つ活性成分の有効活性と一致する濃度において患者に害がなく、担体に帰せられ得る副作用が活性成分の有益な効果を損なわないいずれかの担体である。化合物の製薬学的に有効な量は、処置されている特定の状態に結果を生ずるか又は影響を及ぼす量である。本明細書に記載される方法により同定される化合物は製薬学的に許容され得る担体と一緒に、例えば即時及び時間調節(time d)放出調製物、経口用、非経口用、局所用などを含む有効な通常の投薬単位形態を用いて投与され得る。

20

30

【0108】

経口的投与のために、化合物を固体又は液体調製物、例えばカプセル、丸薬、錠剤、トローチ、ロゼンジ、融解剤(melts)、粉剤、溶液、懸濁剤又は乳剤に調製することができ、製薬学的組成物の製造のための技術分野に既知の方法に従って調製することができる。固体単位投薬形態はカプセルであることができ、それは例えば界面活性剤、滑沢剤、及び不活性充填剤、例えばラクトース、スクロース、リン酸カルシウム及びコーンスターチを含有する通常の硬質-又は軟質-殻ゼラチン型のものであることができる。

【0109】

他の態様において、アラビアゴム、コーンスターチ又はゼラチンのような結合剤；投与に続く錠剤の破壊及び溶解を助けることを目的とする崩壊剤、例えばポテトデンプン、アルギン酸、コーンスターチ及びグアゴム；錠剤顆粒化の流れを向上させ、錠剤ダイ及びパンチの表面への錠剤材料の接着を妨げることを目的とする滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸又はステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛；色素；着色剤；ならびに錠剤の美的質を強化し、錠剤を患者により許容され得るものとするを目的とする風味剤と組み合わせてラクトース、スクロース及びコーンスターチのような通常の錠剤基剤を用い、本発明の化合物を錠剤化することができる。経口的液体投薬形態において用いるのに適した賦形剤には、製薬学的に許容され得る界面活性剤、懸濁化剤又は乳化剤が添加されているか又は添加されていない希釈剤、例えば水及びアルコール類、例えばエタノール、ベンジルアルコール及びポリエチレンアルコールが含まれる。種々の他の材料がコーティングとして、又は投薬単位の物理的形態を他に改変するために存在することができる

40

50

。例えば錠剤、丸薬又はカプセルをシラック、砂糖又は両方でコーティングすることができる。

【0110】

分散可能な粉末及び顆粒は水性懸濁剤の調製に適している。それらは分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1種もしくはそれより多い防腐剤と混合された活性成分を与える。適した分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、すでに上記で挙げたものにより代表される。追加の賦形剤、例えば上記のもののような甘味剤、風味剤及び着色剤も存在することができる。

【0111】

本発明の製薬学的組成物は、水中油型乳剤の形態にあることもできる。油相は植物油、例えば液体パラフィン又は植物油の混合物であることができる。適した乳化剤は(1)天然に存在するゴム、例えばアラビアゴム及びトラガカントゴム、(2)天然に存在するホスファチド類、例えば大豆及びレシチン、(3)脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導されるエステル又は部分的エステル、例えばソルビタンモノオレートならびに(4)該部分的エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートであることができる。乳剤は甘味剤及び風味剤を含有することもできる。

10

【0112】

植物油、例えばアラキス油、オリーブ油、ごま油又はココナツ油；あるいは鉱油、例えば液体パラフィン中に活性成分を懸濁させることにより、油性懸濁剤を調製することができる。油性懸濁剤は増粘剤、例えば蜜蝋、硬質パラフィン又はセチルアルコールを含有することができる。懸濁剤は1種もしくはそれより多い防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル；1種もしくはそれより多い着色剤；1種もしくはそれより多い風味剤；ならびに1種もしくはそれより多い甘味剤、例えばスクロース又はサッカリンを含有することもできる。

20

【0113】

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を用いてシロップ及びエリキサーを調製することができる。そのような調剤は粘滑薬及び防腐剤、風味剤及び着色剤を含有することもできる。

【0114】

本発明の化合物を非経口的に、すなわち皮下、静脈内、筋肉内又は腹腔内に、製薬学的担体と一緒に生理学的に許容され得る希釈剤中の化合物の注入可能な投薬として投与することもでき、担体は水、食塩水、デキストロース水溶液又は関連する糖溶液；アルコール、例えばエタノール、イソプロパノール又はヘキサデシルアルコール；グリコール類、例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール；グリセロールケタール類、例えば2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル類、例えばポリ(エチレングリコール)400；油；脂肪酸；脂肪酸エステル又はグリセリド；あるいはアセチル化脂肪酸グリセリドのような無菌の液体又は液体の混合物であることができ、製薬学的に許容され得る界面活性剤、例えばせっけん又は洗剤、懸濁化剤、例えばペクチン、カーボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロース又は乳化剤及び他の製薬学的添加剤が添加されるか又は添加されない。

30

40

【0115】

本発明の非経口用調剤において用いられ得る油の例は石油、動物、植物もしくは合成起源のもの、例えばピーナツ油、大豆油、ごま油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ペトロラタム及び鉱油である。適した脂肪酸にはオレイン酸、ステアリン酸及びイソステアリン酸が含まれる。適した脂肪酸エステルは、例えばオレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルである。適したせっけんには脂肪アルカリ金属、アンモニウム及びトリエタノールアミン塩が含まれ、適した洗剤にはカチオン性洗剤、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハライド、アルキルピリジニウムハライド及びアルキルアミンアセテート；アニオン性洗剤、例えばアルキル、アリール及びオレフィンシルホネート、アルキル、オレフィン、エーテル及びモノグリセリドサルフェートならびにスルホスクシネート；非イオン性

50

洗剤、例えば脂肪アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド及びポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマー；ならびに両性洗剤、例えばアルキル-ベータ-アミノプロピオネート及び2-アルキルイミダゾリン第4級アンモニウム塩ならびに混合物が含まれる。

【0116】

本発明の非経口用組成物は、典型的には約0.5重量%～約25重量%の活性成分を溶液中に含有することができる。防腐剤及び緩衝剤も有利に用いられ得る。注入の部位における刺激を最小にするか又は取り除くために、そのような組成物は約12～約17の親水性-親油性バランス(HLB)を有する非-イオン性界面活性剤を含有することができる。そのような調剤中の界面活性剤の量は約5重量%～約15重量%の範囲である。界面活性剤は上記のHLBを有する単一の成分であることができるか、あるいは所望のHLBを有する2種もしくはそれより多い成分の混合物であることができる。

10

【0117】

非経口用調剤中で用いられる界面活性剤の例はポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルの種類、例えばソルビタンモノオレート及びプロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合により生成するエチレンオキシドと疎水性塩基の高分子量付加物である。

【0118】

製薬学的組成物は無菌の注入可能な水性懸濁剤の形態にあることができる。そのような懸濁剤は既知の方法に従い、適した分散剤もしくは湿潤剤及び懸濁化剤、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、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム；天然に存在するホスファチド、例えばレシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分的エステル縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレートあるいはエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導される部分的エステル縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートであることができる分散剤又は湿潤剤を用いて調製され得る。

20

【0119】

無菌の注入可能な調剤物は、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤もしくは溶媒中の無菌の注入可能な溶液又は懸濁剤であることもできる。用いられ得る希釈剤及び溶媒は、例えば水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の固定油が溶媒又は懸濁媒体として通常用いられる。この目的のために、合成モノもしくはジグリセリドを含むいずれの無刺激の固定油を用いることもできる。さらにオレイン酸のような脂肪酸を注入可能なものの調製において用いることができる。

30

【0120】

本発明の組成物を、薬剤の直腸的投与のための座薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温で固体であるが直腸温度で液体であり、従って直腸で融解して薬剤を放出する適した無-刺激性賦形剤と薬剤を混合することにより調製され得る。そのような材料は、例えばココアバター及びポリエチレングリコールである。

【0121】

本発明の方法において用いられる他の調剤は、経皮送達装置(「パッチ」)を用いる。制御された量で本発明の化合物を連続的又は不連続的に注入するために、そのような経皮パッチを用いることができる。製薬学的薬剤の送達のための経皮パッチの構成及び使用は当該技術分野において周知である(例えば引用することによりその記載事項が本明細書の内容となる米国特許第5,023,252号明細書を参照されたい)。そのようなパッチを製薬学的薬剤の連続的、パルスのあるいはオンデマンド送達用に構成することができる。

40

【0122】

機械的送達装置を介して製薬学的組成物を患者に導入するのが望ましいか、又は必要であり得る。製薬学的薬剤の送達のための機械的送達装置の構成及び使用は当該技術分野に

50

において周知である。例えば脳に直接薬剤を投与するための直接法は通常、血液 - 脳関門を迂回するために患者の脳室系内に薬剤送達カテーテルを置くことを含む。体の特定の解剖学的領域に薬剤を輸送するために用いられる1つのそのような移植可能な送達システムは、引用することによりその記載事項が本明細書の内容となる米国特許第5,011,472号明細書に記載されている。

【0123】

本発明の組成物は、一般に担体又は希釈剤と呼ばれる他の通常の製薬学的に許容され得る配合成分も必要通りもしくは所望通りに含有することができる。本発明の組成物のいずれをも、アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加により、又は他の適した防腐剤により防腐することができる。適した投薬形態におけるそのような組成物の調製のための通常の方法を用いることができる。

10

【0124】

組成物をその意図される投与の経路のために適宜調製するのに用いられ得る通常用いられる製薬学的成分には：酸性化剤、例えばこれらに限られないが酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸；ならびにアルカリ性化剤、例えばこれらに限られないがアンモニア水、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンが含まれる。

【0125】

他の製薬学的成分には、例えば吸着剤（例えば粉末セルロース及び活性炭）；エアゾールプロペラント（例えば二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $F_2CClC-CClF_2$ 及び $CClF_3$ ）；空気置換剤（例えば窒素及びアルゴン）；抗菌・カビ性防腐剤（例えば安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム）；抗微生物性防腐剤（例えばベンズアルコニウムクロリド、ベンズエトニウムクロリド、ベンジルアルコール、セチルピリジニウムクロリド、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、チメロサル（*thimerosal*））；酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、メタ重亜硫酸ナトリウム）；結合材料（例えばブロックポリマー、天然及び合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーン及びスチレン-ブタジエンコポリマー）；緩衝剤（例えばメタリン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム及びクエン酸ナトリウム二水和物）；保有剤（*carrying agents*）（例えばアカシアシロップ、芳香性シロップ、芳香性エリキサー、チェリーシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、鉱油、ピーナツ油、ごま油、制菌性塩化ナトリウム注入及び注入用の制菌性水）；キレート化剤（例えばエデレート二ナトリウム及びエデト酸）；着色剤（例えばFD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメル及び酸化第二鉄赤）；透明化剤（例

20

30

40

50

もしくは不飽和脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和脂肪エステル、飽和もしくは不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトン及びウレア)；可塑剤(例えばフタル酸ジエチル及びグリセリン)；溶媒(例えばアルコール、コーン油、綿実油、グリセリン、イソプロピルアルコール、鉱油、オレイン酸、ピーナツ油、精製水、注入用水、注入用の無菌水及び灌注のための無菌水)；堅練化剤(stiffening agents)(例えばセチルアルコール、セチルエステルワックス、微結晶性ワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白蠟及び黄蠟)；座薬基剤(例えばココアバター及びポリエチレングリコール(混合物))；界面活性剤(例えばベンズアルコニウムクロリド、ノノキシノール10、オクストキシノール9(oxytol 9)、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム及びソルビタンモノパルミテート)；懸濁化剤(例えば寒天、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカント及びビーゴム)；甘味剤、例えばアスパルテーム、デキストロース、グリセリン、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトール及びスクロース)；錠剤抗-接着剤(例えばステアリン酸マグネシウム及びタルク)；錠剤結合剤(例えばアラビアゴム、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮可能な糖(compressible sugar)、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、メチルセルロース、ポビドン及び予備ゼラチン化デンプン)；錠剤及びカプセル希釈剤(例えば二塩基性リン酸カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトール及びデンプン)；錠剤コーティング剤(例えば液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース及びシェラック)；錠剤直接圧縮賦形剤(例えば二塩基性リン酸カルシウム)；錠剤崩壊剤(例えばアルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート及びデンプン)；錠剤滑り剤(例えばコロイドシリカ、コーンスターチ及びタルク)；錠剤滑沢剤(例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸及びステアリン酸亜鉛)；錠剤/カプセル不透明化剤(例えば二酸化チタン)；錠剤研磨剤(例えばカルナバワックス及び白蠟)；増粘剤(例えば密蠟、セチルアルコール及びパラフィン)；等張剤(tonicity agents)(例えばデキストロース及び塩化ナトリウム)；粘度向上剤(例えばアルギン酸、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポビドン、アルギン酸ナトリウム及びトラガカント)；ならびに湿潤剤(例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ポリエチレンソルビトールモノオレート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート及びポリオキシエチレンステアレート)が含まれるがこれらに限られない。

【0126】

本明細書に記載される方法により同定される化合物は、単独の製薬学的薬剤として、又は1種もしくはそれより多い他の製薬学的薬剤と組み合わせて投与され得、ここで組み合わせは許容され得ない不利な影響を引き起こさない。例えば本発明の化合物を既知の抗-肥満薬と、又は既知の抗糖尿病薬もしくは他の指示薬(indication agents)などとならびにそれらの混合物及び組み合わせと組み合わせることができる。

【0127】

本明細書に記載される方法により同定される化合物を、遊離の塩基の形態もしくは組成物中で、研究及び診断において、あるいは分析の参照標準などとして用いることもできる。従って本発明は、不活性担体及び本明細書に記載される方法により同定される化合物又はその塩もしくはエステルの有効量を含む組成物を包含する。不活性担体は、担持されるべき化合物と相互作用せず且つ支持、輸送の手段、かさ、追跡可能な材料などを担持されるべき化合物に与えるいずれかの材料である。化合物の有効量は、行なわれている特定の

方法に結果を生ずるか又は影響を及ぼす量である。

【0128】

皮下、静脈内、筋肉内などのために適した調剤；適した製薬学的担体；ならびに調製及び投与のための方法は、当該技術分野において周知の方法のいずれかにより準備され得る（例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 第20版, 2000年を参照されたい）。

【0129】

以下の実施例は、本明細書に記載される発明を例示するために示されるが、全く本発明の範囲を制限するとみなされるべきではない。

10

カプセル調剤

カプセル調剤を：

| | |
|--------------|--------|
| 本発明の化合物 | 40 mg |
| デンブ | 109 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |

から調製する。

【0130】

成分を配合し、適したメッシュ篩に通過させ、硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

錠剤調剤

錠剤を：

| | |
|------------|--------|
| 本発明の化合物 | 25 mg |
| セルロース、微結晶性 | 200 mg |
| コロイド二酸化ケイ素 | 10 mg |
| ステアリン酸 | 5.0 mg |

から調製する。

20

【0131】

成分を混合し、圧縮して錠剤を形成する。適した水性及び非-水性コーティングを適用し、より口に合うようにし、優雅さ及び安定性を向上させるか又は吸収を遅らせることができる。

無菌静脈内（IV）溶液

30

所望の本発明の化合物の5 mg/ml溶液を無菌の注入可能な水を用いて作り、必要ならpHを調節する。投与のために、無菌の5%デキストロースを用いて溶液を1~2 mg/mlに希釈し、60分に及ぶ静脈内輸液として投与する。

筋肉内用懸濁剤

以下の筋肉内用懸濁剤を調製する：

| | |
|--------------------|----------|
| 本発明の化合物 | 50 mg/ml |
| ナトリウムカルボキシメチルセルロース | 5 mg/ml |
| TWEEN 80 | 4 mg/ml |
| 塩化ナトリウム | 9 mg/ml |
| ベンジルアルコール | 9 mg/ml |

40

懸濁液を筋肉内に投与する。

硬質殻カプセル

標準的なツーピース硬質ガランチンカプセルにそれぞれ100 mgの粉末活性成分、150 mgのラクトース、50 mgのセルロース及び6 mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、多数の単位カプセルを調製する。

軟質ゼラチンカプセル

大豆油、綿実油又はオリーブ油のような消化可能な油中の活性成分の混合物を調製し、容量形ポンプにより溶融ゼラチン中に注入し、100 mgの活性成分を含有する軟質ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄し、乾燥する。活性成分をポリエチレングリコール、グリセリン及びソルビトールの混合物中に溶解し、水混和性薬剤混合物を調製する

50

ことができる。

即時放出錠剤 / カプセル

これらは通常の方法及び新規な方法により作られる固体の経口的投薬形態である。これらの単位は薬物の即時の溶解及び送達のために、水なしで経口的に摂取される。活性成分は、糖、ゼラチン、ペクチン及び甘味剤のような成分を含有する液体中に混合される。これらの液体を凍結乾燥及び固体状態抽出法により固体の錠剤又はカプセルに固化させる。粘弾性及び熱弾性糖及びポリマー又は泡起性成分と一緒に薬剤化合物を圧縮し、水の必要のない即時放出を目的とする多孔質マトリックスを作ることができる。

【 0 1 3 2 】

本明細書に示される本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明に変更及び修正を成し得ることは、当該技術分野における通常の熟練者に明らかなはずである。 10

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No PCT/US 03/17193 |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P3/10 //(C07D471/04,221:00, 221:00) | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | GB 1 022 214 A (STERLING DRUG INC) 9 March 1966 (1966-03-09) page 1, left-hand column, lines 16, 17 page 1, left-hand column, formula I | 1-5 |
| A | EP 0 695 750 A (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO) 7 February 1996 (1996-02-07) page 2, column 1, line 6 page 2, column 2, formula (I) | 1-35 |
| A | WO 98 13350 A (HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND ;PLE PATRICK ALAN (FR); ZENECA PHAR) 2 April 1998 (1998-04-02) page 2, line 18 page 3, formula (I) claims 3-5 | 1-35 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 3 December 2003 | | Date of mailing of the international search report 12/12/2003 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Hoepfner, W |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/17193

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 10-32 AND 35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US 03/17193

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|------------------|
| GB 1022214 | A | 09-03-1966 | NONE | |
| EP 0695750 | A | 07-02-1996 | JP 3242792 B2 | 25-12-2001 |
| | | | JP 8048686 A | 20-02-1996 |
| | | | AT 190060 T | 15-03-2000 |
| | | | DE 69515228 D1 | 06-04-2000 |
| | | | DE 69515228 T2 | 07-09-2000 |
| | | | DK 695750 T3 | 14-08-2000 |
| | | | EP 0695750 A1 | 07-02-1996 |
| | | | ES 2144548 T3 | 16-06-2000 |
| | | | US 5686251 A | 11-11-1997 |
| WO 9813350 | A | 02-04-1998 | AU 733551 B2 | 17-05-2001 |
| | | | AU 4313797 A | 17-04-1998 |
| | | | CN 1237963 A | 08-12-1999 |
| | | | EP 0929526 A1 | 21-07-1999 |
| | | | WO 9813350 A1 | 02-04-1998 |
| | | | JP 2001500890 T | 23-01-2001 |
| | | | KR 2000048575 A | 25-07-2000 |
| | | | NO 991423 A | 11-05-1999 |
| | | | NZ 334125 A | 27-10-2000 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|---------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 45/00 | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 P 3/06 | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 3/10 | A 6 1 P 3/06 | |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 3/10 | |
| | A 6 1 P 43/00 | 1 2 1 |

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C065 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL04 LL07
PP03
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA702 ZC022 ZC202 ZC331 ZC332 ZC351
ZC352 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA70
ZC02 ZC20 ZC33 ZC35 ZC75