

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6066126号
(P6066126)

(45) 発行日 平成29年1月25日 (2017. 1. 25)

(24) 登録日 平成29年1月6日 (2017. 1. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/048 (2006. 01)

C O 7 D 491/048 C S P

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 12 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-545287 (P2014-545287)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)
 (65) 公表番号 特表2015-500267 (P2015-500267A)
 (43) 公表日 平成27年1月5日 (2015. 1. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/074783
 (87) 国際公開番号 W02013/083775
 (87) 国際公開日 平成25年6月13日 (2013. 6. 13)
 審査請求日 平成27年12月4日 (2015. 12. 4)
 (31) 優先権主張番号 11192751.3
 (32) 優先日 平成23年12月9日 (2011. 12. 9)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

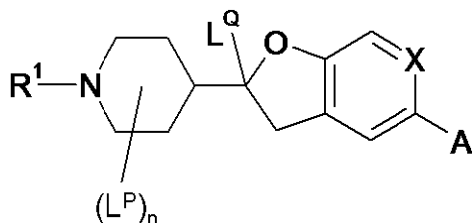
(54) 【発明の名称】 新規化合物、医薬組成物及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物 (そのあらゆる互変異性体および立体異性体を含む)、又はその塩。

【化 1】



(式中、

R¹は、C₃₋₆-シクロアルキル-C H₂-及び直鎖状又は分岐状C₁₋₅-アルキルからなる群から選択され、ここで、C₃₋₆-シクロアルキル及びC₁₋₅-アルキル基は、1以上のF原子及び/又は1つのCF₃基により置換されていてもよく、アルキル基は、2位以降で置換されていてもよく、

Aは、NでC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-により置換された1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル環、NでC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-により置換されたペリジン-4-イル環、及び基Tにより置換され、F及びC H₃から独立して選択される1又は2個の基により更に置換されてもよいフェニル環からなる群から選択され；

Tは、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-アルケ

ニル -、 C_{1-6} - アルキニル -、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-6} - アルキル - O -、 C_{3-6} シクロアルキル - O -、 C_{1-6} - アルキル - S -、 $HO - C(=O) -$ 、 C_{1-6} - アルキル - O - $C(=O) -$ 、 C_{1-4} - アルキル - $C(=O) -$ 、 C_{3-6} シクロアルキル - $C(=O) -$ 、 C_{1-4} - アルキル - $S(=O) -$ 、 C_{1-4} - アルキル - $S(=O)_2 -$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N -$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) -$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - S(=O)_2 -$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) - (R^N)N -$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - O -、アリール、アリール - O -、ヘテロアリール及びヘテロアリール - O - からなる群から選択され、

[ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、 C_{1-3} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-3} - アルキル - O -、 $R^{NT1}R^{NT2}N -$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) -$ 、 C_{1-4} - アルキル - $S(=O) -$ 、 C_{1-4} - アルキル - $S(=O)_2 -$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - S(=O)_2 -$ 、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1以上の置換基によって置換されていてもよく、

アリールは、フェニル又はナフチルを表し、

ヘテロアリールは、N、O及びSから互いに独立して選択される、1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族環であり、ここで、1つ以上のNH基中のH原子は、 R^N によって置き換えられてもよく；

ヘテロシクリルは、1又は2個の $-CH_2-$ 基が互いに独立に NR^N 、O、 $-C(=O) -$ 、S、 $-S(=O) -$ 又は $-S(=O)_2 -$ により置き換えられ、かつ/又は、 $-CH -$ 基がNによって置き換えられた、4～7員の不飽和または飽和の炭素環であり；

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、 L^A から互いに独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；]

R^N は、互いに独立して、H、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルキル - $C(=O) -$ 、および C_{1-4} - アルキル - $S(=O)_2 -$ からなる群から選択され；

R^{NT1} は、H、 C_{1-6} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-6} - アルキル - $C(=O) -$ 、 C_{1-6} - アルキル - $S(=O)_2 -$ 、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

[ここで、各アルキル及びシクロアルキル基は、F、OH、CN、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルキル - O -、 R^N_2N 、 C_{1-4} - アルキル - $S(=O)_2 -$ 、 C_{3-6} - シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される、1以上の置換基によって置換されていてもよく；

ヘテロシクリルは、F、 C_{1-4} - アルキル、 R^N_2N 、OHおよび C_{1-4} - アルキル - O - から互いに独立に選択される1以上の置換基によって置換されていてもよく；

ヘテロシクリルは、1個又は2個の $-CH_2-$ 基が、互いに独立に、 NR^N 、O、 $C(=O)$ 、S、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ により置き換えられた、 C_{4-7} シクロアルキル環であり；

アリールは、フェニル又はナフチルであり；

ヘテロアリールは、N、O及びSから互いに独立に選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む、5または6員の芳香族環であり、ここで、1つ以上のNH基中のH原子は、 R^N で置き換えられていてもよく；

アリールおよびヘテロアリールは、1つ以上の置換基 L^A で置換されていてもよく；]

R^{NT2} は、H又は C_{1-6} - アルキルであり；又は、

R^{NT1} 及び R^{NT2} は、結合することにより、 C_{3-5} アルキレン基を形成し、ここで、1個又は2個の $-CH_2-$ 基は互いに独立に NR^N 、O、 $C(=O)$ 、S、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ により置き換えられ；F、 C_{1-4} - アルキル、 $(R^N)_2N$ 、OH及び C_{1-4} - アルキル - O - から互いに独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよく；

L^A は、F、Cl、Br、CN、OH、 NO_2 、 C_{1-4} - アルキル -、 C_{1-4} - アルキル - O -、 $(R^N)_2N - C(=O)$ 、 $(R^N)_2N -$ 、及び C_{1-4} - アルキル - $S(=O)_2 -$ からなる群から選択され、ここで、各アルキル基は、F、Cl、CN、OH及び C_{1-3} - ア

10

20

30

40

50

ルキル - O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく ;
 L^P は、F 又は C_{1-3} - アルキルであり、ここで、アルキル基は、1 個以上の F 原子により置換されていてもよく ;
 L^Q は、H 又は C_{1-3} - アルキルであり ;
X は、N であり ;
n は、0、1、2、3 及び 4 から選択される整数である)

【請求項 2】

R^1 が、2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル又は (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - メチルである

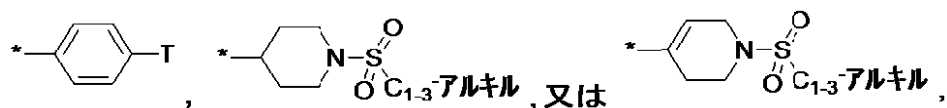
請求項 1 に記載された化合物。

10

【請求項 3】

A が、

【化 2】



であり、

式中、フェニル基は、F 及び CH_3 から独立して選択される 1 又は 2 個の基により更に置換されていてもよく、T は、請求項 1 に定義された通りである

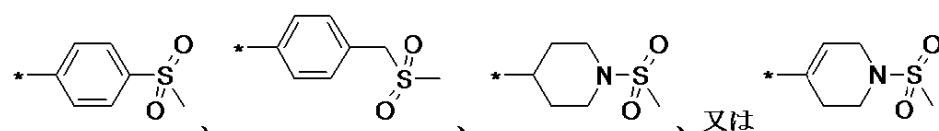
請求項 1 又は 2 に記載された化合物。

20

【請求項 4】

A が、

【化 3】



であり、

式中、フェニル基が、F 及び CH_3 から独立して選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい

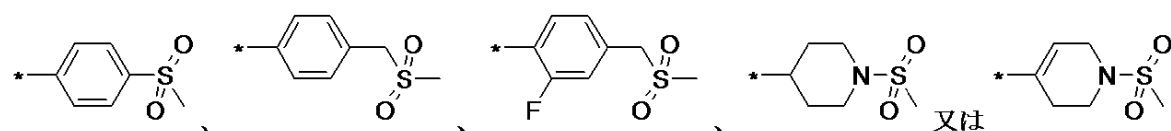
請求項 1 又は 2 に記載された化合物。

30

【請求項 5】

A が、

【化 4】



である

請求項 1 又は 2 に記載された化合物。

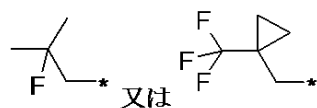
40

【請求項 6】

X が N であり、

R^1 が、

【化 5】

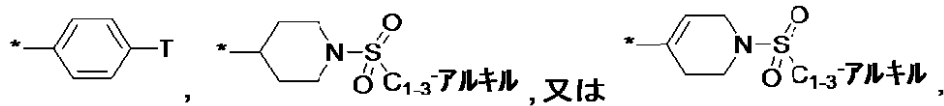


であり ;

A が、

50

【化 6】



であり、

式中、フェニル基が、F 及び CH_3 から独立して選択される 1 又は 2 個の基により更に置換されていてもよく；

T が、 C_{1-4} -アルキル- $\text{S}(=\text{O})_2$ - CH_2 -又は C_{1-4} -アルキル- $\text{S}(=\text{O})_2$ -であり；

L^Q が、H 又は CH_3 であり；

n が 0 である

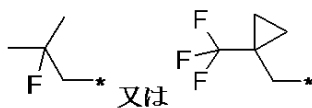
請求項 1 に記載された化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

X が N であり；

R^1 が、

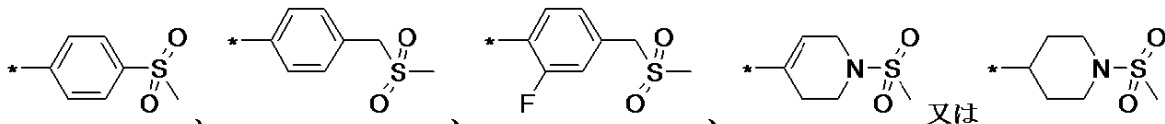
【化 7】



であり；

A が、

【化 8】



であり；

L^Q が H 又は CH_3 であり；

n が 0 である；

請求項 6 に記載された化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された化合物の薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された 1 以上の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有する、医薬組成物。

【請求項 10】

糖尿病、肥満症又は脂質異常症の治療用の、請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有する医薬組成物。

【請求項 11】

糖尿病、肥満症又は脂質異常症を治療するための医薬を調製するための、請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 12】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された 1 以上の化合物又はその 1 以上の薬学的に許容可能な塩、及び、1 以上の追加治療剤を含有する、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の新規化合物、

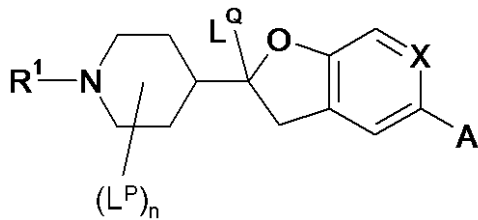
10

20

30

40

【化 1】



I

(式中、 R^1 、 L^P 、 L^Q 、 X 、 A 及び n は、本明細書で定義される通りである)、これら化合物の調製方法、Gタンパク質共役受容体GPR119モジュレータとしてのこれらの化合物の使用、これら化合物の治療上における使用方法、特にGタンパク質共役受容体GPR119のモジュレータを媒介した疾患及び症状の治療上の使用方法、及びこれら化合物を含有する医薬組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、世界中で1億人以上の人々に影響を与える深刻な代謝疾患である。米国では、1200万人以上の糖尿病患者が存在し、毎年、60万人が新たに糖尿病として診断されている。糖尿病の有病率は高くなりつつあり、高確率で合併症を生じ、クオリティオブライフ及び平均余命に対する実質的な障害となっている。糖尿病に関連する微小血管性合併症のため、先進国では、現在のところ、2型糖尿病が、成人発症型視力喪失、腎不全及び切断の最も一般的な原因になっている。加えて、2型糖尿病は、心血管疾患リスクが2

20

~5倍大きいことに関係している。UKPDS研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study)は、一般的な治療薬、例えばメトホルミン、スルホニル尿素またはインスリンによる集中治療による血糖コントロールの改善が、限定的であることを示している($HbA1c$ 値の差が~0.9%)。その上、集中治療群における患者であっても、血糖コントロールは継時的に著しく劣化し、細胞機能の悪化につながる。糖尿病はまた、眼底網膜の損傷の主な原因であり、白内障や緑内障のリスクを増大させる。糖尿病は、最終的に、特に足(legs)や足(feet)における神経の損傷に関与し、患者が痛みを感じる能力に影響を与え、深刻な感染症をもたらす。何よりも、糖尿病の合併症は、世界中で主要な死亡原因の1つになっている。

30

【0003】

脂肪症(肥満)は、カロリー摂取とエネルギー消費の間の不均衡の結果である。これは、インスリン耐性および糖尿病に大きく相関する。しかし、肥満/糖尿病症候群に関与している分子メカニズムは、未だ明らかではない。肥満進行の初期段階では、増加したインシュリン分泌がインシュリン耐性とバランスし、患者を高血糖症から保護する。しかし、時間が経つと細胞機能が悪化し、肥満人口の約20%がインスリン非依存性糖尿病を発症する。このように肥満は糖尿病の重大な危険因子になっているが、ある患者群のインシュリン分泌が脂肪の蓄積に応じて病的に変化しやすくなる要因は、現在のところ不明である。肥満はまた、心血管疾患の発症のリスクを顕著に増大させる。糖尿病はまた、腎臓の疾患、眼の疾患および神経系の不具合の形成に関与している。腎症として知られている腎臓病は、腎臓のフィルタリング機構が破壊されたときに起こり、過剰量のタンパク質が尿に排出され、最終的に腎不全を引き起こす。従って、代謝障害(特に糖尿病、主に2型糖尿病)およびその合併症の予防および/または治療用の医薬に対する医学的要求が存在する。特に、血糖コントロール、疾患緩和特性、心血管罹患率及び死亡率の減少の観点で良好な活性を有し、かつ、良好な安全性を有する医薬が要求されている。

40

【0004】

脂質異常症は、リポタンパク質の過剰生産または欠乏を含む、リポタンパク代謝障害である。脂質異常症は、総コレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリドおよび遊離脂肪酸濃度の上昇、及び、血液中の高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール濃度の低下によって発現することがある。脂質異常症は、しばしば、高脂血症の一般的な

50

原因である糖尿病を含む状態において、発生する。糖尿病の成人に対しては、LDL、HDL、総コレステロール、およびトリグリセリドの濃度を毎年測定することが推奨されている。糖尿病の成人についての最適なLDLコレステロール濃度は、 100 mg/dL (2.60 mmol/L) 未満であり、最適なHDLコレステロール濃度は 40 mg/dL (1.02 mmol/L) 以上であり、望ましいトリグリセリド濃度は 150 mg/dL (1.7 mmol/L) 未満である。

【0005】

GPR119は、Gタンパク質共役受容体(GPCR2、RUP3、SNORF25またはGDIRとしても知られている)であり、主として膵臓の細胞および腸のK及びL細胞において発現する。GPR119受容体およびアイソフォームは、ヒト、ラット、マウス、ハムスター、チンパンジー、アカゲザル、ウシおよびイヌを含む哺乳動物種において同定されている。膵臓、特に膵細胞におけるGPR119の発現は、GPR119受容体がインスリン分泌に対して影響を与えるという仮説につながった。受容体の活性化は、cAMPシグナル伝達経路を刺激し、cAMPの細胞内濃度を増加させる。このことは、このような化合物の二重の作用による糖尿病の症状改善につながる：細胞中のcAMPは、細胞内のGPR119の活性化を介して直接的に刺激され、加えて、腸からのGIP並びにGLP-1及びPYYなどの神経内分泌ペプチドの放出による刺激を介して間接的にも刺激される。これらのペプチドの放出は、また、例えば食物摂取、胃内容排出及びその他の未知の機能についても、有益な効果を有しているかもしれない。また、GPR119アゴニストは、細胞機能及び細胞質を改善するものと期待される。実際に、GPR119の活性化は、イン-ビトロ及びインビボ(げっ歯類における)のインスリン分泌を、グルコースに依存して刺激する。より効能のあるGPR119アゴニストに加え、2つの内因性リガンド(リゾホスファチジルコリン(LPC)及びオレオレタノールアミド(oleylethanolamide;OEA)の発見は、血中グルコースを低減することで低血糖のリスクなく容易に血糖コントロールを行うことができる、インスリン及びインクレチン(GLP-1及びGIP)の両方の分泌促進物質受容体として、GPR119を特徴付けた(Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 744-751; Cell Metabolism 2006, 167-175; Endocrinology 2007, 2601-9)。最近では、GPR119アゴニストが、糖尿病齧歯類における血中グルコース濃度を、低血糖症のリスクなしに、効果的に低下させることが示されている。GPR119ノックアウト動物では、GPR119アゴニストによりもたらされるインスリンおよびインクレチンの両方の分泌が、GPR119受容体に依存することが示された。加えて、GPR119アゴニストは、食物摂取量を減少させ、その結果、Sprague Dawleyラットにおいて体重の減少が見られた。それゆえ、GPR119アゴニストは、代謝性疾患において治療上有効であると期待される。そのような疾患の例としては、1型糖尿病、2型糖尿病、グルコース耐性不全、インスリン抵抗性不全、高血糖、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリックシンドローム、肥満、高血圧症、慢性全身性炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害、及び骨関連疾患(例えば、骨粗鬆症、関節リウマチや変形性関節症など)が挙げられる。比較情報及び追加情報については、下記を参照。

1. Dhayal, S., Morgan, N. G. The significance of GPR119 agonists as a future treatment for type 2 diabetes. Drug News Perspect. 2010, 23(7), 418-24

2. Yoshida, S., Tanaka, H., Oshima, H., Yamazaki, T., Yonetoku, Y., Ohishi, T., Matsui, T., Shibasaki, M. AS1907417, a novel GPR119 agonist, as an insulinotropic and β -cell preservative agent for the treatment of type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun. 2010, 400(4), 745-51

3. Jones, R. M., Leonard, J. N., Buzard, D. J., Lehman, J. GPR119 agonists for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Therapeutic Patents 2009, Vol. 19, No. 10: 1339-1359

【発明の概要】

【0006】

本発明の目的

本発明の目的は、新規化合物、特に、Gタンパク質共役受容体GPR119に対して活性を有する、新規な2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル-ピペリジン及び2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル-ピペリジン誘導体を提供することにある。

本発明の他の目的は、新規化合物、特に、Gタンパク質共役受容体GPR119のアゴニストである、新規な2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル-ピペリジン及び2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル-ピペリジン誘導体を提供することにある。

本発明の更なる目的は、新規化合物、特に、インビトロ及び/又はインビボでGタンパク質共役受容体GPR119に対して活性効果を有し、医薬として用いた場合に適切な薬理的及び薬物動態学的性質を有する、新規な2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル-ピペリジン及び2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル-ピペリジン誘導体を提供することにある。

本発明の更なる目的は、特に代謝障害、例えば糖尿病、脂質異常症および/または肥満の治療に有効な、GPR119アゴニストを提供することにある。

本発明の更なる目的は、患者におけるGタンパク質共役受容体GPR119の活性化を媒介した疾患又は症状の治療方法を提供することにある。

【0007】

本発明の更なる目的は、本発明に係る少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を提供することにある。

本発明の更なる目的は、少なくとも1つの本発明の化合物と、1以上の追加の治療剤との組み合わせを提供することにある。

本発明の更なる目的は、新規化合物、特に、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル-ピペリジン及び2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル-ピペリジン誘導体の合成方法を提供することにある。

本発明の更なる目的は、新規化合物の合成方法において適切な出発化合物/及び又は中間化合物を提供することにある。

本発明の更なる目的は、本明細書の記載及び実施例によって、当業者にとって明らかとなる。

【課題を解決するための手段】

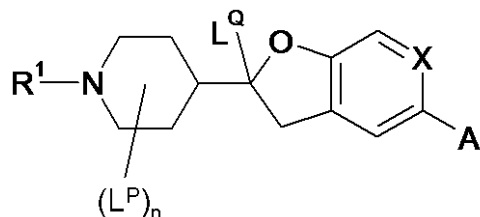
【0008】

発明の対象

今回、本明細書で詳細に記載される本発明に係る化合物が、特にGPR119アゴニストとして、驚くべきかつ極めて有利な特性を有していることが見いだされた。

第1の態様において、本発明は、式Iの化合物、その互変異性体および立体異性体、その塩、又は溶媒和物若しくは水和物に関する。

【化2】



(式中、

R¹は、C₃₋₆シクロアルキル-CH₂-、および直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₅-アルキル-からなる群R¹-G1から選択され、ここで、C₃₋₆-シクロアルキル基およびC₁₋₅-アルキル基は、1個以上のF原子及び/又は1個のCF₃基で置換されていてもよく、アルキル基は2位以降で置換されていてもよく；

Aは、NでC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-により置換された1,2,3,6-テトラ

ヒドロピリジン - 4 - イル基、NでC₁₋₄ - アルキル - S(=O)₂ - により置換されたピペリジン - 4 - イル基、及び、基Tにより置換され、F及びCH₃から独立して選択される1又は2個の基により更に置換されてもよいフェニル基からなる群A - G 1から選択され；

Tは、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₆ - アルキル - 、C₁₋₆ - アルケニル - 、C₁₋₆ - アルキニル - 、C₃₋₆ - シクロアルキル、C₁₋₆ - アルキル - O - 、C₃₋₆ - シクロアルキル - O - 、C₁₋₆ - アルキル - S - 、HO - C(=O) - 、C₁₋₆ - アルキル - O - C(=O) - 、C₁₋₄ - アルキル - C(=O) - 、C₃₋₆ - シクロアルキル - C(=O) - 、C₁₋₄ - アルキル - S(=O) - 、C₁₋₄ - アルキル - S(=O)₂ - 、R^{NT1}R^{NT2}N - 、R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) - 、R^{NT1}R^{NT2}N - S(=O)₂ - 、R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) - (R^N)N - 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - O - 、アリール、アリール - O - 、ヘテロアリール及びヘテロアリール - O - からなる群T - G 1から選択され、

10

[ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、C₁₋₃ - アルキル、C₃₋₆ - シクロアルキル、C₁₋₃ - アルキル - O - 、R^{NT1}R^{NT2}N - 、R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) - 、C₁₋₄ - アルキル - S(=O) - 、C₁₋₄ - アルキル - S(=O)₂ - 、R^{NT1}R^{NT2}N - S(=O)₂ - 、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1以上の置換基によって置換されていてもよく、

アリールは、フェニル又はナフチルを表し、

ヘテロアリールは、N、O及びSから互いに独立して選択される、1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族環であり、ここで、NH基中の1つ以上のH原子は、任意にR^Nで置換されていてもよく；

20

ヘテロシクリルは、1又は2個の - CH₂ - 基が互いに独立にNR^N、O、- C(=O) - 、S、- S(=O) - 又は - S(=O)₂ - により置き換えられ、かつ/又は、- CH - 基がNによって置き換えられた、4 ~ 7員の不飽和または飽和の炭素環であり；

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、L^Aから互いに独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；]

R^Nは、互いに独立して、H、C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルキル - C(=O) - 、およびC₁₋₄ - アルキル - S(=O)₂ - からなる群R^N - G 1から選択され；

R^{NT1}は、H、C₁₋₆ - アルキル、C₃₋₆ - シクロアルキル、C₁₋₆ - アルキル - C(=O) - 、C₁₋₆ - アルキル - S(=O)₂ - 、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群R^{NT1} - G 1から選択され、

30

[ここで、各アルキル及びシクロアルキル基は、F、OH、CN、C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルキル - O - 、R^N₂N、C₁₋₄ - アルキル - S(=O)₂ - 、C₃₋₆ - シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される、1以上の置換基によって置換されていてもよく；

ヘテロシクリルは、F、C₁₋₄ - アルキル、R^N₂N、OHおよびC₁₋₄ - アルキル - O - から互いに独立に選択される1以上の置換基によって置換されていてもよく；

ヘテロシクリルは、1個又は2個の - CH₂ - 基が、互いに独立に、NR^N、O、C(=O)、S、S(=O)又はS(=O)₂により置き換えられた、C₄₋₇シクロアルキル環であり；

40

アリールは、フェニル又はナフチルであり；

ヘテロアリールは、N、O及びSから互いに独立に選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む、5または6員の芳香族環であり、ここで、1つ以上のNH基中のH原子は、R^Nで置き換えられていてもよく；

アリールおよびヘテロアリールは、1つ以上の置換基L^Aで置換されていてもよく；]

R^{NT2}は、H及びC₁₋₆ - アルキルからなる群R^{NT2} - G 1から選択され；又は、

R^{NT1}及びR^{NT2}は、結合することにより、C₃₋₅アルキレン基からなる群R^{NT1}R^{NT2} - G 1から選択される1つの基を形成し、ここで、1個又は2個の - CH₂ - 基は互いに独

50

立に NR^{N} 、 O 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 又は $\text{S}(=\text{O})_2$ により置き換えられ； F 、 C_{1-4} -アルキル、 $(\text{R}^{\text{N}})_2\text{N}$ 、 OH 及び C_{1-4} -アルキル- O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく；

L^{A} は、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 NO_2 、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキル- O -、 $(\text{R}^{\text{N}})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})$ 、 $(\text{R}^{\text{N}})_2\text{N}-$ 、及び C_{1-4} -アルキル- $\text{S}(=\text{O})_2$ - からなる群 $\text{L}^{\text{A}}-\text{G}1$ から選択され、ここで、各アルキル基は、 F 、 Cl 、 CN 、 OH 及び C_{1-3} -アルキル- O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく；

L^{P} は、 F 及び C_{1-3} -アルキルからなる群 $\text{L}^{\text{P}}-\text{G}1$ から選択され、ここで、アルキル基は、1 個以上の F 原子により置換されていてもよく；

L^{Q} は、 H 及び C_{1-3} -アルキルからなる群 $\text{L}^{\text{Q}}-\text{G}1$ から選択され；

X は、 CH 及び N からなる群 $\text{X}-\text{G}1$ から選択され；

n は、0、1、2、3 及び 4 から選択される整数である）

【0009】

更なる 1 態様において、本発明は、一般式 I の化合物の調製方法、及びその方法における新規な中間化合物に関する。

更なる 1 態様において、本発明は、本発明の一般式 I の化合物の塩、特に薬学的に許容可能な塩に関する。

更なる 1 態様において、本発明は、本発明に係る 1 以上の一般式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、1 以上の不活性担体及び / 又は希釈剤を共に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

更なる 1 態様において、本発明は、それを必要とする患者における G タンパク質共役受容体 GPR119 の活性化を媒介した疾患または症状の治療方法に関し、一般式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを特徴とする。

本発明の別の態様によれば、それを必要とする患者における代謝性疾患または障害の治療方法が提供され、この方法は、一般式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを特徴とする。

本発明の別の態様によれば、本明細書に記載される治療方法用の医薬を製造するための、一般式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

本発明の別の態様によれば、本明細書に記載される治療方法で用いられる、一般式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

更なる態様において、本発明は、患者における G タンパク質共役受容体 GPR119 の活性化を媒介した疾患または症状の治療方法に関し、この方法は、そのような治療を必要とする患者に治療上有効な量の一般式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、治療上有効な量の 1 以上の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む。

更なる態様において、本発明は、患者における G タンパク質共役受容体 GPR119 の活性化を媒介して疾患又は症状を治療するための、1 以上の追加の治療剤との組み合わせた一般式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

更なる態様において、本発明は、一般式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び 1 以上の追加の治療剤を含有し、不活性担体及び / 又は希釈剤を共に含有してもよい、医薬組成物に関する。

本発明の他の態様は、本明細書および実施例から当業者にとって明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【0010】

詳細な説明

特に断りのない限り、基、残基及び置換基、特に A 、 R^1 、 T 、 R^{N} 、 R^{NT1} 、 R^{NT2} 、 L^{A} 、 L^{P} 、 L^{Q} 、 X 、及び n は、本明細書中で先及び以下に定義される通りである。例えば R^{N} 又は L^{P} について、残基、置換基又は基が化合物中に複数存在する場合、それらは同一の意味を有していてもよく、異なる意味を有していてもよい。本発明に係る化合物の個々の基及び置換基におけるいくつかの好ましい意味は、以下において説明される。これら全

10

20

30

40

50

ての定義及び各定義は、互いに組み合わせてもよい。

【 0 0 1 1 】

R^1 :

$R^1 - G 1$:

好ましくは、基 R^1 は、本明細書で定義される群 $R^1 - G 1$ から選択される。

$R^1 - G 1 a$:

一実施態様によれば、基 R^1 は、 C_{3-6} -シクロアルキル- CH_2 -及び C_{1-3} -アルキル- CH_2 -からなる群 $R^1 - G 1 a$ から選択され、ここで、 C_{3-6} -シクロアルキル基及び C_{1-3} -アルキル基は、1~3個のF原子および/または1個の CF_3 基により置換されていてもよい。

10

$R^1 - G 2$:

他の一実施態様によれば、基 R^1 は、2-フルオロ-2-メチル-プロピルおよび(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-メチルからなる群 $R^1 - G 2$ から選択される。

$R^1 - G 3$:

一実施態様によれば、基 R^1 は、2-フルオロ-2-メチル-プロピルからなる群 $R^1 - G 3$ から選択される。

$R^1 - G 4$:

一実施態様によれば、基 R^1 は、(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-メチルからなる群 $R^1 - G 4$ から選択される。

20

【 0 0 1 2 】

R^N

$R^N - G 1$:

基 R^N は、好ましくは、本明細書で定義される群 $R^N - G 1$ から選択される。

$R^N - G 2$:

他の1実施態様において、基 R^N は、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} アルキル-カルボニル、および C_{1-3} -アルキル-スルホニルからなる群 $R^N - G 2$ から選択される。

$R^N - G 3$:

他の1実施態様において、基 R^N は、H、メチル、メチルカルボニル、およびメチルスルホニルからなる群 $R^N - G 3$ から選択される。

30

A :

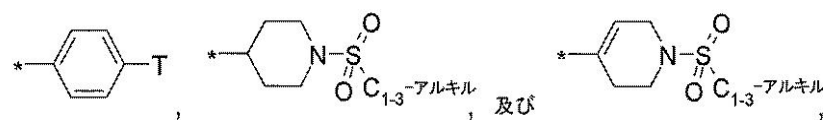
$A - G 1$:

基 A は、好ましくは、本明細書で定義される群 $A - G 1$ から選択される。

$A - G 2$:

他の一実施態様において、基 A は、

【化3】



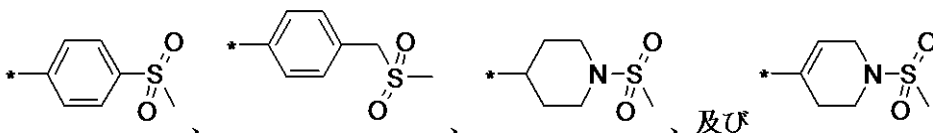
40

からなる群 $A - G 2$ から選択され、ここで、フェニル基は、Fおよび CH_3 から独立に選択される1個又は2個の基により更に置換されていてもよく、Tは、本明細書で定義される通りである。

$A - G 3$:

他の一実施態様において、基 A は、

【化4】



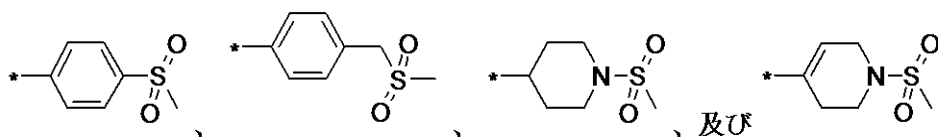
50

からなる群 A - G 3 から選択され、ここで、フェニル基は、F および C H₃ から独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。

A - G 3 a :

他の一実施態様において、基 A は、

【化 5】



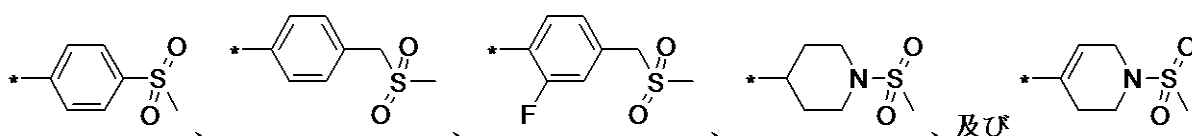
からなる群 A - G 3 a から選択され、ここで、フェニル基は、1 個の F 原子により置換されていてもよい。

10

A - G 4 :

他の一実施態様において、基 A は、

【化 6】



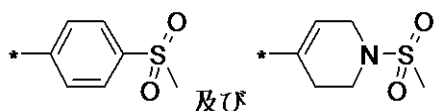
からなる群 A - G 4 から選択される。

A - G 5 :

20

他の実施態様において、基 A は、

【化 7】



からなる群 A - G 5 から選択される。

【0013】

T

T - G 1 :

30

基 T は、好ましくは、本明細書で定義される群 T - G 1 から選択される。

T - G 2 :

1 実施態様によれば、基 T は、C N、C₁₋₄-アルキル -、C₁₋₄-アルキル - O -、C₁₋₄-アルキル - O - C(=O) -、C₁₋₄-アルキル - C(=O) -、C₁₋₄-アルキル - S(=O) -、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ -、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ - C₁₋₄-アルキル -、R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) -、R^{NT1}R^{NT2}N - S(=O)₂ -、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ - (R^N)N -、R^{NT1}R^{NT2}N、及び R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) - C₁₋₄-アルキル - からなる群 T - G 2 から選択され、各アルキル基は、F、C 1、C N、O C H₃ および O H から互いに独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい。

40

T - G 3 :

他の一実施態様によれば、基 T は、C N、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ - C H₂ -、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ -、R^{NT1}R^{NT2}N - S(=O)₂ -、R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) -、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ - (R^N)N -、及び R^{NT1}R^{NT2}N - からなる群 T - G 3 から選択される。

T - G 4 :

他の一実施態様によれば、基 T は、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ - C H₂ - 及び C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ - からなる群 T - G 4 から選択される。

【0014】

R^{NT1}

50

$R^{NT1} - G1$:

R^{NT1} は、好ましくは、本明細書で定義される群 $R^{NT1} - G1$ から選択される。

$R^{NT1} - G2$:

他の実施態様において、 R^{NT1} は、H、 C_{1-4} -アルキル及び C_{3-6} -シクロアルキルからなる群 $R^{NT1} - G2$ から選択され、ここで、アルキル基及びシクロアルキル基は、それぞれ、F、 CH_3 、OH及び C_{1-3} -アルキル-O-からなる群から選択される1又は2個の置換基により置換されていてもよい。

$R^{NT1} - G3$:

他の一実施態様において、 R^{NT1} は、H及び C_{1-4} -アルキルからなる群 $R^{NT1} - G3$ から選択される。

10

R^{NT2}

$R^{NT2} - G1$:

R^{NT2} は好ましくは、本明細書で定義される群 $R^{NT2} - G1$ から選択される。

$R^{NT2} - G2$:

一実施態様において、 R^{NT2} は、H及び C_{1-3} -アルキルからなる群 $R^{NT2} - G2$ から選択される。

$R^{NT2} - G3$:

他の一実施態様において、 R^{NT2} は、H及びメチルからなる群 $R^{NT2} - G3$ から選択される。

$R^{NT2} - G4$:

他の一実施態様において、 R^{NT2} は、Hからなる群 $R^{NT2} - G4$ から選択される。

20

【0015】

$R^{NT1} R^{NT2}$

$R^{NT1} R^{NT2} - G1$:

一実施態様によれば、基 R^{NT1} 及び基 R^{NT2} は、結合し、本明細書で定義される $R^{NT1} R^{NT2} - G1$ から選択される基を形成する。

$R^{NT1} R^{NT2} - G2$:

他の一実施態様によれば、基 R^{NT1} 及び R^{NT2} は結合し、それらが結合するN原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペラジン-2-オニル、N- C_{1-3} -アルキル-ピペラジニル、N- C_{1-3} -アルキル-ピペラジン-2-オニル、およびN-(C_{1-3} -アルキル-C(=O))-ピペラジニルからなる群 $R^{NT1} R^{NT2} - G2$ から選択される基を形成し、F、HO、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-O-、及び $(R^N)_2N$ からなる群から互いに独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよい。

30

$R^{NT1} R^{NT2} - G3$:

他の一実施態様によれば、基 R^{NT1} 及び R^{NT2} は、結合し、それらが結合するN原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルからなる群 $R^{NT1} R^{NT2} - G3$ から選択される基を形成し、F、OH、 CH_3 、及び CH_3-O からなる群から互いに独立に選択される1又は2つの置換基により置換されていてもよい。

【0016】

L^A :

$L^A - G1$:

基 L^A は、好ましくは、本明細書で定義される群 $L^A - G1$ から選択される。

$L^A - G2$:

他の一実施態様において、基 L^A は、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-O-、 H_2N -、 C_{1-3} -アルキル-NH-及び $(C_{1-3}-アルキル)_2N$ - からなる群 $L^A - G2$ から選択され、 C_{1-3} -アルキル-基及び C_{1-3} -アルキル-O-基は、1以上のF原子により置換されていてもよい。

$L^A - G3$:

他の一実施態様において、基 L^A は、F、Cl、 CH_3 -、及び CF_3 からなる群 $L^A - G$

50

3 から選択される。

【 0 0 1 7 】

X

X - G 1 :

基 X は、好ましくは、本明細書で定義される群 X - G 1 から選択される。

X - G 2 :

他の一実施態様によれば、基 X は、C H からなる群 X - G 2 から選択される。

X - G 3 :

他の一実施態様によれば、基 X は、N からなる群 X - G 3 から選択される。

L^P :

L^P - G 1 :

基 L^P は、好ましくは、本明細書で定義される群 L^P - G 1 から選択される。

L^P - G 2 :

他の一実施態様において、基 L^P は、F 及びメチルからなる群 L^P - G 2 から選択される

。

L^Q :

L^Q - G 1 :

基 L^Q は、好ましくは、本明細書で定義される群 L^Q - G 1 から選択される。

L^Q - G 2 :

他の一実施態様において、基 L^Q は、H 及びメチルからなる群 L^Q - G 2 から選択される

。

L^Q - G 3 :

他の一実施態様において、基 L^Q は、メチルからなる群 L^Q - G 2 から選択される。

L^Q - G 4 :

他の一実施態様において、基 L^Q は、H からなる群 L^Q - G 2 から選択される。

【 0 0 1 8 】

n :

インデックス n は、0、1、2、3 又は 4 から選択される整数である。

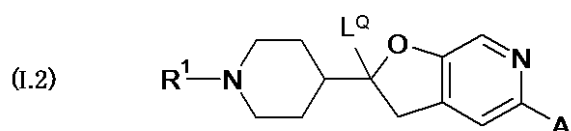
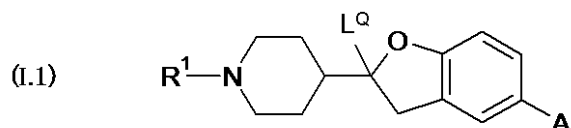
一実施態様において、インデックス n は、0、1 又は 2 であり、特に 0 又は 1 である。

他の一実施態様において、インデックス n は 0 である。

【 0 0 1 9 】

式 I の化合物の好ましい実施態様が、以下に一般式 (I . 1) 及び (I . 2) を用いて記載され、あらゆる互変異性体および立体異性体、溶媒和物、水和物および塩、特にそれらの薬学的に許容可能な塩が包含される。

【化 8】



ここで、式 (I . 1) 及び (I . 2) のそれぞれにおいて、基 R¹、L^Q 及び A は、本明細書で先及び以下に定義される通りである。

式 I の化合物の更に好ましい実施態様が、一般式 (I . R) 及び (I . S) により記載され、あらゆる互変異性体および立体異性体、溶媒和物、水和物および塩、特にそれらの薬学的に許容可能な塩が包含される。

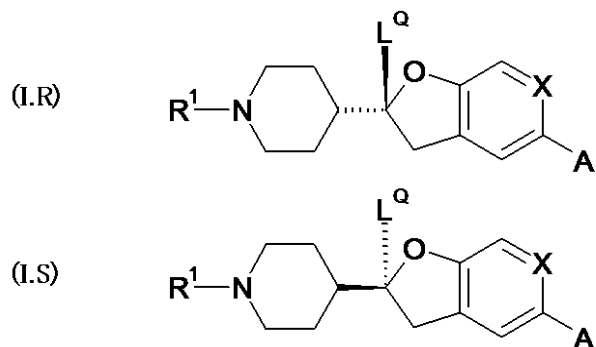
10

20

30

40

【化 9】



10

上式 (I.R) 及び (I.S) のそれぞれにおいて、基 R^1 、 L^Q 、 X 、及び A は、本明細書で先及び以下に定義される通りである。

【0020】

本発明に係る好ましい下位実施形態の実施例が下記表に示されており、ここで、各実施形態における各置換基は、先の定義に従って定義され、式 I における他の全ての置換基は、先の定義に従って定義される。

【表 1】

実施例	式	R^1 -	A-	L^Q -	X-
	I	R^1 -G1	A-G1	L^Q -G2	X-G1
	I	R^1 -G2	A-G2	L^Q -G2	X-G1
	I	R^1 -G2	A-G3	L^Q -G2	X-G1
	I	R^1 -G2	A-G4	L^Q -G2	X-G1
	I	R^1 -G2	A-G5	L^Q -G2	X-G1
	I.1	R^1 -G1	A-G1	L^Q -G4	-
	I.1	R^1 -G2	A-G2	L^Q -G4	-
	I.1	R^1 -G2	A-G3	L^Q -G4	-
	I.1	R^1 -G2	A-G4	L^Q -G4	-
	I.1	R^1 -G2	A-G5	L^Q -G4	-
	I.2	R^1 -G1	A-G1	L^Q -G2	-
	I.2	R^1 -G2	A-G2	L^Q -G2	-
	I.2	R^1 -G2	A-G3	L^Q -G2	-
	I.2	R^1 -G2	A-G4	L^Q -G2	-
	I.2	R^1 -G2	A-G5	L^Q -G2	-
	I.R	R^1 -G1	A-G1	L^Q -G2	X-G1
	I.R	R^1 -G2	A-G2	L^Q -G2	X-G1
	I.R	R^1 -G2	A-G3	L^Q -G2	X-G1
	I.R	R^1 -G2	A-G4	L^Q -G2	X-G1
	I.R	R^1 -G2	A-G5	L^Q -G2	X-G1
	I.S	R^1 -G1	A-G1	L^Q -G2	X-G1
	I.S	R^1 -G2	A-G2	L^Q -G2	X-G1
	I.S	R^1 -G2	A-G3	L^Q -G2	X-G1
	I.S	R^1 -G2	A-G4	L^Q -G2	X-G1
	I.S	R^1 -G2	A-G5	L^Q -G2	X-G1

20

30

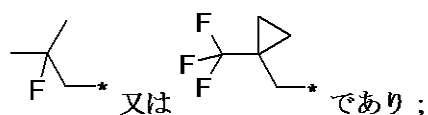
40

【0021】

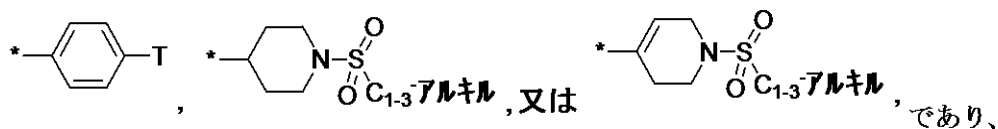
好ましくは、式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩であり、ここで、 X は N であり；

50

R¹は、
【化 1 0】



Aは、
【化 1 1】



10

(式中、フェニル基は、F及びC H₃から独立に選択される1または2個の基で追加的に置換されていてもよく) ;

Tは、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-CH₂-又はC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-であり ;

L^Qは、H又はC H₃であり ;

nは、0である。

【0 0 2 2】

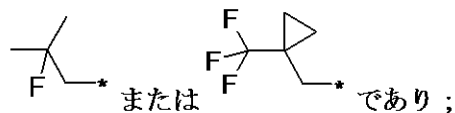
より好ましくは、式Iの化合物又はその薬学的に許容可能な塩であり、ここで、

20

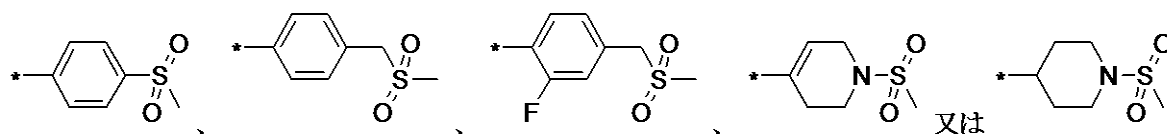
XはNであり ;

R¹は、

【化 1 2】



Aは、
【化 1 3】



30

であり ;

L^Qは、H又はC H₃であり ;

nは、0である。

特に好ましい化合物(それらの互変異性体および立体異性体、それらの塩、又はそれらのあらゆる溶媒和物若しくは水和物を含む)は、以下の実施例において説明される。

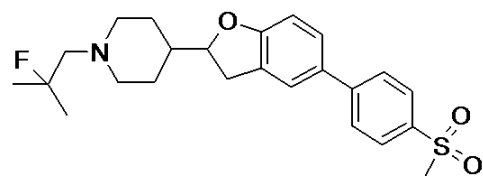
【0 0 2 3】

以下の化合物(あらゆる互変異性体および立体異性体、それらの塩、または溶媒和物若しくは水和物を含む)が、本発明の実施例化合物として言及される。

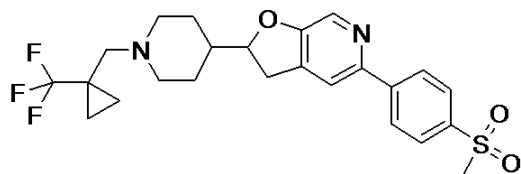
40

【化 1 4】

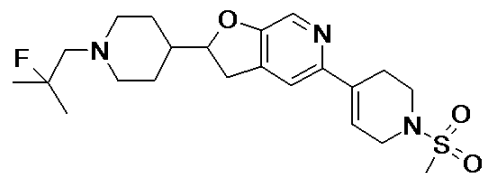
(1)



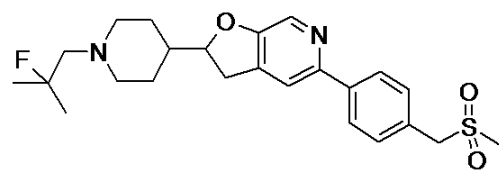
(2)



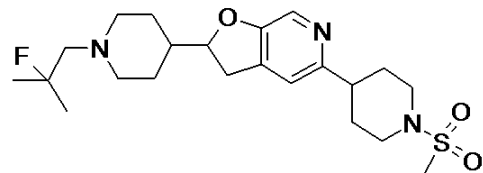
(3)



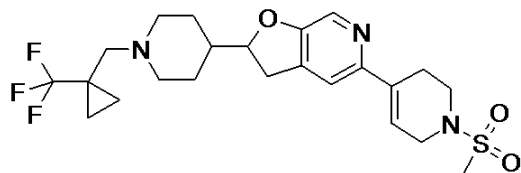
(4)



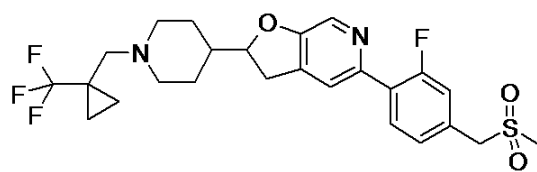
(5)



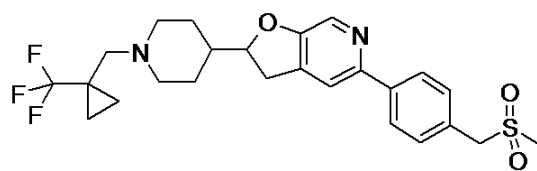
(6)



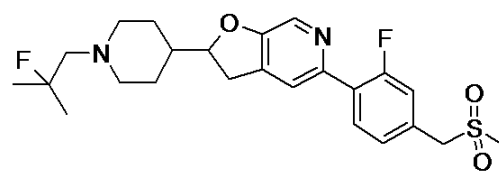
(7)



(8)



(9)



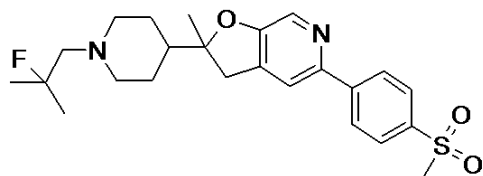
10

20

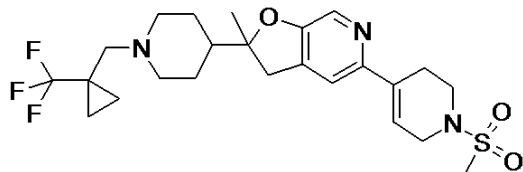
30

40

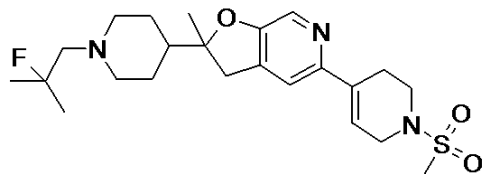
(10)



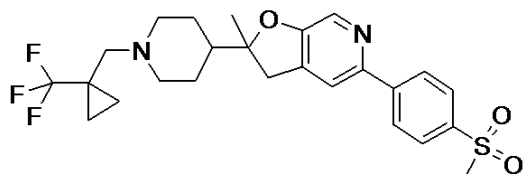
(11)



(12)



(13)



【 0 0 2 4 】

本発明の化合物及びその中間体は、当業者に公知、かつ、有機合成の文献に記載されている合成方法を用いて得ることができる。好ましくは、化合物は、特に以下の実施例部分で詳しく説明される調製方法と同様の方法で得られる。いくつかの場合、反応スキームを実施する際に採用される順番が変更されてもよい。当業者に公知であるが本明細書では詳細に記載されていない、これらの反応の変形例が用いられてもよい。本発明の化合物を調製するための一般的な方法は、以下のスキームを検討することにより当業者に明らかになるであろう。出発化合物は、市販のものであってもよく、文献若しくは本明細書に記載されている方法によって調製されてもよく、又は類似の若しくは同様の方法で調製されてもよい。反応の実施前に、化合物中の対応する官能基が、従来の保護基を用いて保護されてもよい。これらの保護基は、反応シーケンスにおける適切な段階で、当業者に周知の方法を用いて、再び切断することができる。

本発明の化合物Iは、スキーム1に記載された合成経路を用いて得ることができる； R^1 、 L^P 、 n 、 X 、及び A の意味は、本明細書において先及び以下に記載される定義の通りである。化合物1を出発物質として、ベンゾフランの部分的な還元により対象化合物が得られる。反応は、好ましくは遷移金属触媒の存在下、還元剤として水素を用いて行われる。適切な遷移金属としては、 Ni 、 Pd 、 Pt 、 Ir 、及び Rh 由来のもの、例えば、ラネーニッケル、 Pd 担持炭素、 Pt 担持炭素、及び Rh 担持炭素、 PtO_2 及び Rh_2O_3 を用いることができる。還元は、好ましくはテトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチル、アルコール（例えばメタノール、エタノール若しくはイソプロパノール）、酢酸、又はそれらの混合物中、 $0 \sim 120$ 、 $1 \sim 100$ パールの水素圧で実施される。若しくは、水素の代わりにギ酸又はギ酸塩を還元剤として使用することもできる。

また、還元は、還元剤としてシランまたはナトリウムアマルガムを用いて実施することもできる。例えば、シランを用いた還元は、トリエチルシランと、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル若しくはそれらの混合物中におけるトリフルオロ酢酸若しくは溶媒無しのトリフルオロ酢酸を用いて、 $-20 \sim 120$ で実施される。ナトリウムアマルガムは、しばしば、水酸化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウム水溶液中で用いられる。

スキーム1

10

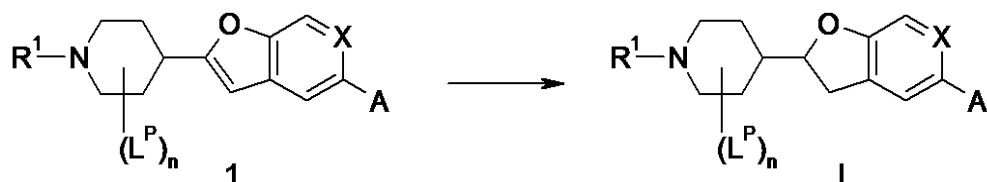
20

30

40

50

【化 15】



【 0 0 2 5 】

スキーム 2 に記載されるように、2つの交換可能なハロゲンまたは擬ハロゲン基を有する化合物 4 から、化合物 1 を得ることができる； R^1 、 L^P 、 n 、 X 、及び A は、本明細書で先及び以下に定義される通りである。ハロゲンまたは擬ハロゲン基を有する 2 つの炭素原子の反応性に応じて、2 つの結合パートナー 6 及び 5 が、スキームの上部及び下部に示されるシーケンスに従って導入される。両方の残基は、好ましくはパラジウム、ニッケル、銅、又は鉄種を介した遷移金属触媒反応により、結合する。活性触媒は、遷移金属の元素形態（例えば、パラジウム担持炭素、鉄若しくはパラジウムのナノ粒子）、遷移金属の塩（例えば、フッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフラート、又はトリフルオロ酢酸塩）由来のものとすることができ、これらは、好ましくは、リガンド、例えばホスフィン（例えば、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、置換されてもよいピフェニル-ジシクロヘキシル-ホスフィン、置換されてもよいピフェニル-ジ-*tert*-ブチル-ホスフィン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、又はトリフリルホスフィン）、亜リン酸塩、1, 3-二置換イミダゾールカルベン、1, 3-二置換イミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリル又はニトリルと組み合わせられる。 $A-M$ は、好ましくは、 A のボロン酸、トリフルオロボレート、ボロン酸エステル、ハロゲン化亜鉛、又はハロゲン化マグネシウムであり、アルキン 5 は、好ましくはそのままか又は亜鉛アセチリドとして用いられる。反応は、求核試薬に応じて、好ましくはベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、 N, N -ジメチルホルムアミド、 N, N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン、アルコール、水又はこれらの混合物中、 $-10 \sim 160$ で実施される。ハロゲン化物塩（例えば、塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム）、水酸化物源（例えば、水酸化カリウム、炭酸カリウム）、アミン（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、エチルジイソプロピルアミン）、銀塩（例えば、酸化銀）、トリフラート、及び/又は銅塩（例えば、ヨウ化銅、塩化銅又はチオフェン-2-カルボン酸銅）などの添加剤が、反応進行にあたり有用であるか必要となる場合がある。求電子試薬 2 又は 4 の一方へのアルキン 5 のカップリング条件は、同様に次の環化をもたらし、それによってベンゾフランが得られる。例えば、 $20 \sim 140$ 、 N, N -ジメチルホルムアミド中で、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 CuI 、及びトリエチルアミンを用いることにより、ベンゾフランが直接的に得られる。中間体アルキンが得られる場合、ベンゾフランは、別工程中で形成されてもよく、その別工程では、例えば、 $50 \sim 70$ のテトラヒドロフラン中の Bu_4NF 、高温の $NaOH$ 水溶液、高温の N, N -ジメチルホルムアミド中の CuI 又は $CuCN$ (NEt_3 存在下であってもよい)、 CH_2Cl_2 又はテトラヒドロフラン中の $AuCl(PPh_3)$ 及び $AgOSO_2CF_3$ 、 CH_2Cl_2 中の $AgOSO_2CF_3$ （トリフルオロ酢酸の存在下であってもよい）、 Pd （例えば $PdCl_2$ ）又は Rh などの他の遷移金属が用いられる。また、アミドの N 上の追加基が反応条件下で切断可能である限り、ベンゾフランは、環化酸素（アルキニル基を有する炭素原子の隣の炭素原子における酸素）がアザ複素環基のアミド基に組み込まれたコンステレーションから生成することもできる（例えば、*Synthesis* 2007,3117を参照）。開示された反応パートナー（反応性炭素）の反応性は、逆であってもよく、すなわち、同一又は同様の条件下で同一生成物が得られる限り、化合物 2、3、及び 4 が M を有する求核試薬であり、化合物 5 及び 6 が Hal^1 又は Hal^2 を有する求電子試薬であってもよい。

10

20

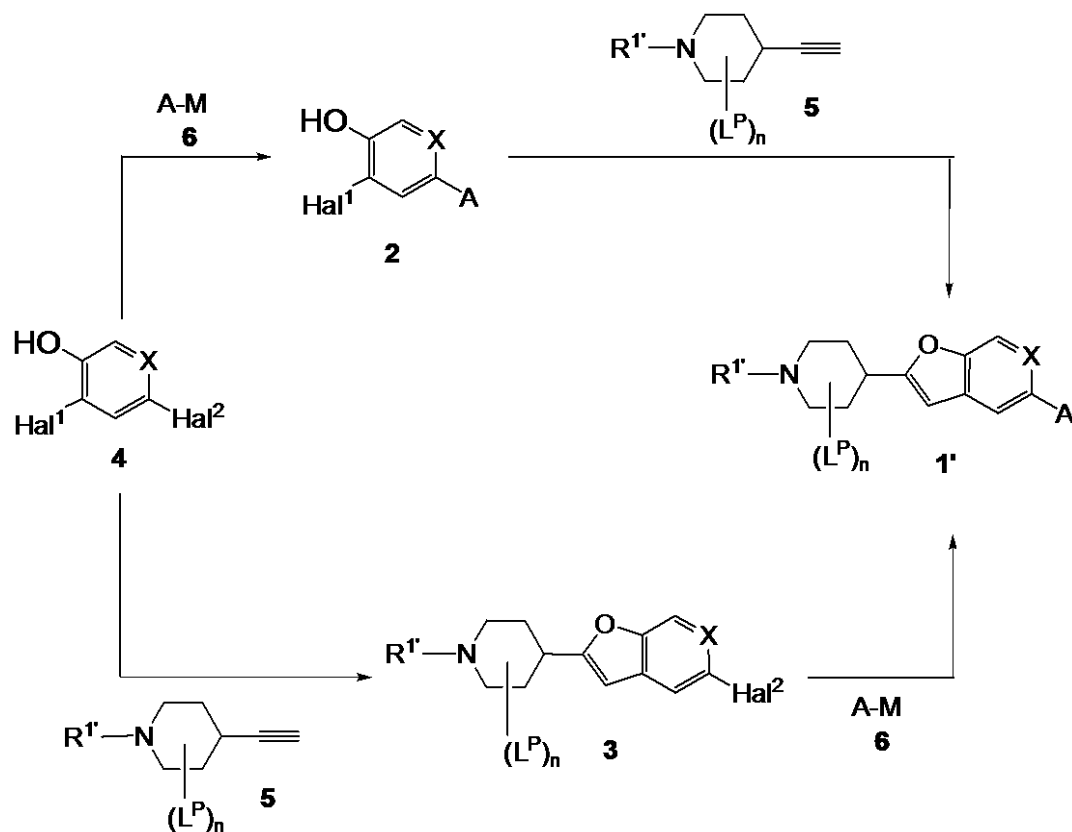
30

40

50

スキーム 2

【化 1 6】



R^{1'} = R¹, 保護基、例えば、-CO₂^tBu

Hal¹, Hal² = ハロゲン又は擬ハロゲン、例えば、Cl、Br、I、OSO₂CF₃, OSO₂Me, OSO₂アリール

M = 金属残基、例えば、B(OH)₂, BF₃K, B(OCMe₂CMe₂O), ZnCl/Br/I, MgCl/Br/I

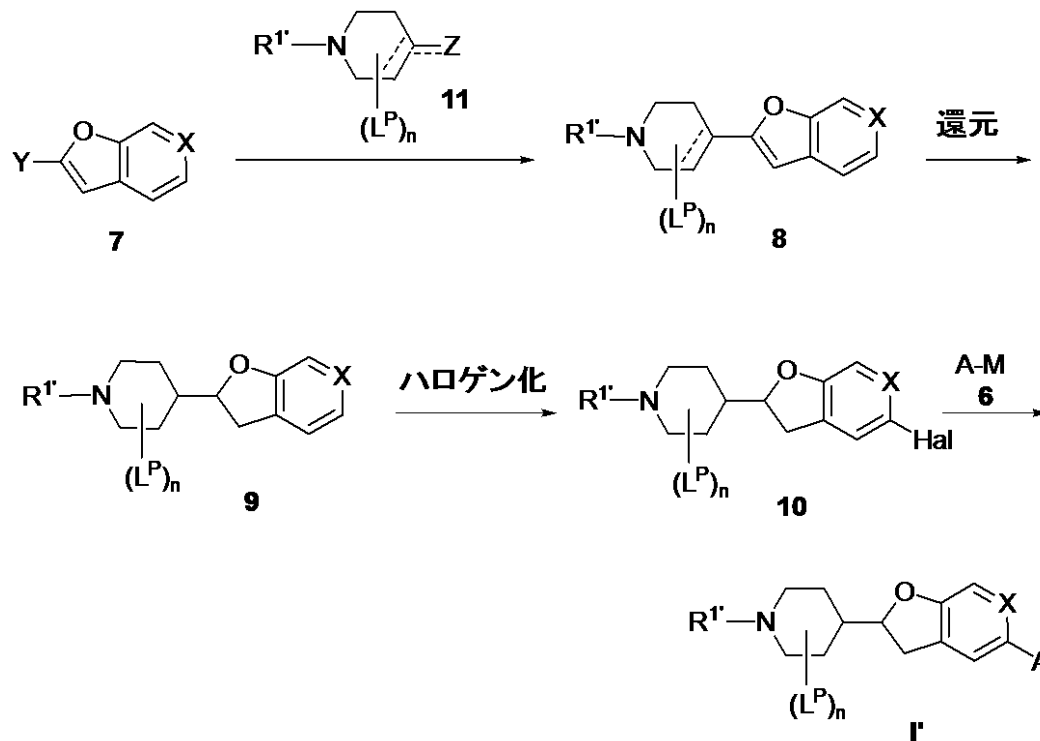
【0026】

本発明の化合物の他の利用可能な合成経路では、原料としてベンゾフラン誘導体 7 が用いられる (スキーム 3) ; R¹, L^P, n, X, 及び A は、本明細書において先及び以下に記載される定義の通りである。化合物 7 およびピペリジン 11 が、好ましくは、上記スキーム 2 に記載されるような遷移金属触媒法によって、結合される。ベンゾフラン 7 の 2 位の反応性が、カップリング反応に適したピペリジン 11 を決定する。2 位に Cl、Br または I を有するベンゾフランが、例えば、Z として B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O)、又は BF₃K を有するテトラヒドロピリジンと好ましく適合する。7 の反応性を逆にすると (すなわち、7 が、M (例えば、B(OH)₂ 又は B(OCMe₂CMe₂O)) を有する求核パートナーである場合)、逆の反応性のピペリジン (すなわち、Z として、例えば OSO₂CF₃ 又は Cl を有するテトラヒドロピリジン) が必要になる。また、ピペリジン - 4 - オン (Z = O) が、1, 4 - ジオキサンなどの溶媒中、トシルヒドラゾン、LiOtBu などの塩基及び Pd 触媒を用いて、求電子ベンゾフラン 7 (Y = Cl、Br、I) と結合させられてもよい (例えば、Chem. Eur. J. 2008, 14, 4792-5、及び Org. Lett. 2010, 12, 4042-5、及びこれらの中の引用文献を参照)。テトラヒドロピリジンの使用により追加された生成物中の二重結合は、スキーム 1 において上述したように、次の反応工程におけるベンゾフランと共に減らすことができる。化合物 9 を、Cl、Br 又は I によってハロゲン化することで、化合物 10 が得られる。塩素化は、例えば、N - クロロスクシンイミド、塩素または塩化スルフルルを用いて実施される。N - クロロスクシンイミドは、ジクロロメタン、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、メタノール、水、または酢酸中、ルイス酸 (ZrCl₄ 又は HCl) の存在下で好ましく用いられ ; 塩素は、好ましくはクロロホルムまたは酢酸中で用いられ、塩化スルフルルは、ジクロロメタン

およびクロロホルム中で好ましく用いられる。臭素化は、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリル、または酢酸中、臭素またはN-ブロモスクシンイミドを用いて実施され、ルイス酸の存在下で実施されてもよい。ヨウ素は、例えば、硝酸銀と組み合わせたヨウ素、硫酸中のヨウ素、インジウムトリフラートと組み合わせたN-ヨードスクシンイミド、又は、酢酸若しくはジクロロメタン中の塩化ヨウ素により導入することができる。スキーム3の最終工程において、遷移金属により触媒される10及び6のカップリングは、上述と同様の手順により実施することができる。

スキーム3

【化17】



$R^{1'} = R^1$ 、保護基、例えば、 $-CO_2^tBu$

$Hal = Cl, Br, I$

$M =$ 金属残基、例えば、 $B(OH)_2$ 、 $B(OCMe_2CMe_2O)$ 、 BF_3K 、 $ZnCl/Br/I$ 、 $MgCl/Br/I$

$Y =$ 例えば、 Hal 、 OSO_2CF_3 、 OSO_2Me 、 OSO_2Ph 、 M 、 H

$Z =$ 例えば、 Hal 、 OSO_2CF_3 、 M 、 $=O$

- - - = 単結合又は二重結合

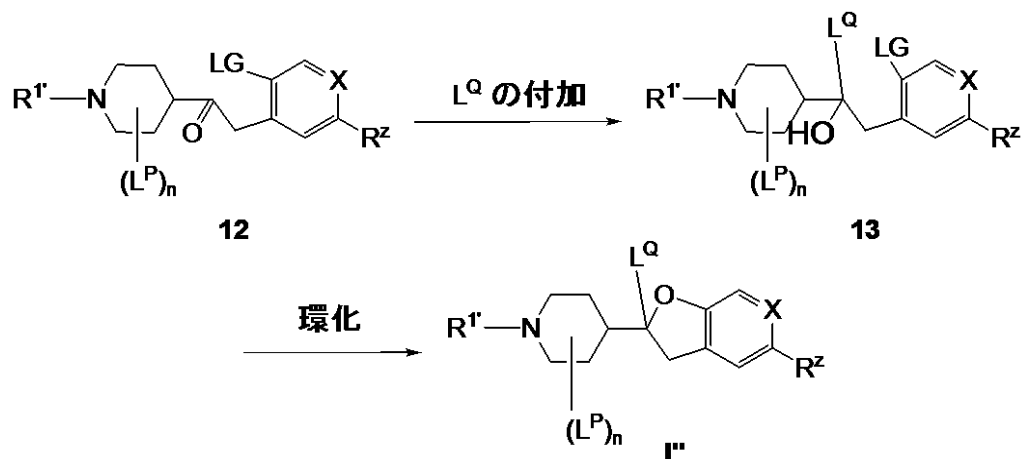
【0027】

スキーム4は、本発明の化合物の他の合成方法を示す； R^1 、 L^P 、 L^Q 、 n 、 X 、及び A の意味は、本明細書において先及び以下に記載の通りである。シーケンスは、ケトン12に対する水素化又はアルキル基の付加により始まり、アルコール13が得られる。水素化は、好ましくは複合金属水素化物、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、又は水素化アルミニウムリチウムのような複合金属水素化物を用いて実施される。水素化ホウ素ナトリウムは、通常、 $-20 \sim 100$ で、水溶液またはアルコール溶液中で使用され、一方、他の試薬は、好ましくはジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ヘキサン、エーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、ベンゼン、トルエン、又はそれらの混合物中で、 $-80 \sim 60$ で用いられる。また、還元は、例えば、Corey-Bakshi-Shibata(CBS)還元 (Corey-Itsuno 還元とも呼ばれる) の条件を用いて、一方のエナンチオマーにのみアクセスする立体選択的な様式で行われてもよい。アルキル基の付加は、アルキルリチウム又はハロゲン化マグネシウムをケトン12に追加することで実施

されてもよい。反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン、ヘキサン、またはそれらの混合物中、 $-78 \sim 0$ で実施される。ランタニド塩、例えば CeCl_3 の添加も、反応に有益であり得る。脱離基 LG と酸素の分子内置換により、対象化合物 I'' が得られる。 LG が、 F 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 SO_2 -アリール、又は NO_2 である場合、反応は、好ましくは塩基（例えば NaH 、 CaH_2 、 BuLi 、 KO^tBu 、又は KOH ）の存在下、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、 N , N -ジメチルホルムアミド、 N , N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリドン、又はそれらの混合物中、 $20 \sim 200$ で実施される。 LG が Cl 、 Br 、又は I である場合、反応は、好ましくは遷移金属触媒（例えば Pd 又は Cu 種）の存在下で実施される。

スキーム 4

【化 18】



LG = 保護基、例えば、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $\text{OSO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 SO_2 -アリール、 NO_2

$\text{R}^2 = \text{A}$ 又は A を導入可能な基、例えば上述のもの

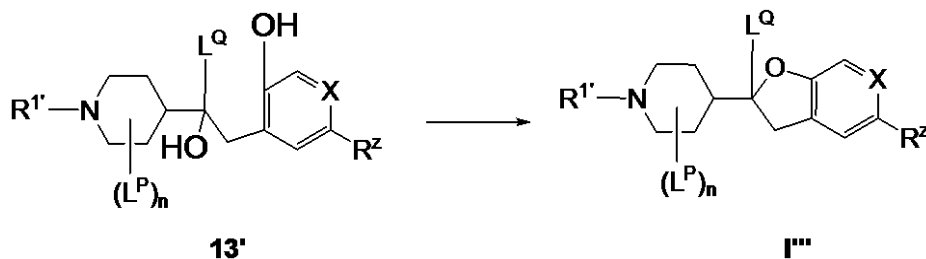
$\text{R}^1 = \text{R}^1$ 、保護基、例えば、 $-\text{CO}_2^t\text{Bu}$

【0028】

ジヒドロフラン環は、芳香族環上に追加のヒドロキシ基を有する化合物 $13'$ から生成することもできる。テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、またはそれらの混合物中、 $-30 \sim 100$ で、ホスフィンおよびアゾジカルボン酸エステルまたはアミドを使用することにより、脂肪族 OH 基が芳香族の O 基と分子内置換されてもよい (Mitsunobu reaction)。この転換の一般的な組み合わせは、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィンと、ジメチルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボキシレート、ジベンジルアゾジカルボキシレート、ジ-*tert*-ブチルアゾジカルボキシレート、アゾジカルボン酸ビス-(ジメチルアミド)、アゾジカルボン酸ジピペリジド又はアゾジカルボン酸ジモルホリド (dimorpholide) である。あるいは、脂肪族 OH 基が脱離基（例えば Cl 、 Br 、 I 、 OSO_2CH_3 及び OSO_2Ph ）に転換され、次いで、塩基性条件下で芳香族の O と置換されてもよい。好ましい塩基は、例えば炭酸塩（例えば Cs_2CO_3 及び K_2CO_3 ）、水素化物（例えば NaH ）、アルコレート（例えば、 NaOMe 及び KO^tBu ）、水酸化物（例えば KOH 及び NaOH ）であり、これらは好ましくは、トルエン、テトラヒドロフラン、 N , N -ジメチルホルムアミド、 N , N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アルコール、水、およびそれらの混合物中で用いられる。鏡像異性的に濃縮された又は純粋な出発化合物が使用される限り、脂肪族ヒドロキシ基が完全に反転した構成に置換され、鏡像異性的に濃縮された又は純粋な生成物が得られるように、反応を実施することができる。

スキーム 5

【化 19】



$R^1' = R^1$, 保護基、例えば、 $-\text{CO}_2^t\text{Bu}$

$R^Z = A$ 又は A を導入可能な基、例えば上述のもの

10

【0029】

中間体 12 は、スキーム 6 に記載されるように得ることもできる； R^1 、 L^P 、 n 、 X 及び A は、本明細書における先及び以下の定義の通りである。カルボン酸誘導体 14 は、芳香環に結合したアニオン性炭素中心を有する芳香族化合物 15 と結合することができ、中間体 12' を生成する（ルート a）。好ましいカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸ハライド、カルボン酸エステル、カルボン酸無水物、及びカルボン酸アミドが挙げられ、一方、好ましい求核前駆体 15 は、電子不足芳香族又は複素芳香族（例えばピリジン）から好ましく誘導されるか、又は、炭素中心に電子求引性基（EWG）を有することで、より容易に負電荷を生成し；好ましい EWG は、カルボン酸エステル及びシアノである。反応において、塩基を介して化合物 15 を脱プロトン化してアニオンを生成し、続いて、14 のカルボキシル性官能部に付加することにより、12' が得られる；アニオン生成ステップは、化合物 14 の添加下又は添加前に実施されてもよい。最も好ましい塩基は、反応性及び相溶性に依存し、アルコラート（例えば、 KO^tBu 及び NaOMe ）、アミン（例えば、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン）、カーボネート（例えば、 Cs_2CO_3 及び K_2CO_3 ）、水酸化物（例えば、 NaOH 及び KOH ）、及びアミド（例えば、 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 及び LiN^iPr_2 ）から選ばれ、溶媒中（例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アルコール、又はそれらの混合物）で用いることができる。例えば、エステル官能基（ $(Y = \text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{アルキル})$ ）を有する化合物 14 が、シアノ又はエステル基（ $\text{EWG} = \text{CN}$ 又は $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}-\text{アルキル}$ ）を有する化合物 15 と、 KO^tBu 又は NaOEt を塩基として用い、テトラヒドロフラン、 N -メチルピロリジノンまたはエタノールを溶媒として用いて、結合させられてもよい。生成物 12' は、エステル又はシアノ基を加水分解した後、得られたカルボン酸官能基を脱炭酸化することで、中間体 12 に転換されてもよい。ニトロまたはスルホニルなどの EWG 基も同様に除去することができる。

20

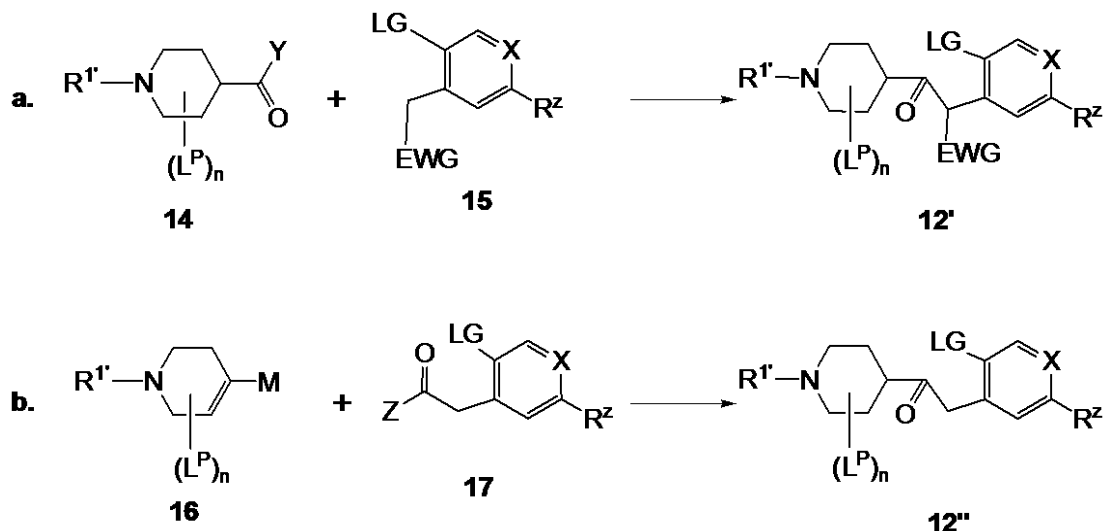
30

化合物 16 と 17 との組み合わせが、中間体 12 の合成の他の経路である（ルート b）。結合パートナーの反応性に応じ、反応は、遷移金属触媒の存在下又は添加剤無しで、最も好ましく実施される。例えば、ボロン酸（ $M = \text{B}(\text{OH})_2$ ）を有する化合物 16 及び塩化カルボン酸（ $Z = \text{Cl}$ ）を有する化合物 17 が、 Pd 触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）、及び塩基（例えば、 K_3PO_4 ）を用いて、溶媒（例えばトルエン又は 1,4-ジオキサン）中、60 ~ 120 ° で、カップリングされる。 $M = \text{Li}$ 又は MgCl である化合物 16 が、カルボキサミド基（ $Z = \text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ ）を有する求電子試薬 17 と適合し得る。反応は、一般的には、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エーテル、トルエン又はそれらの混合物中、-70 ~ 40 ° で、任意に CeCl_3 などの添加剤の存在下で、実施される。化合物 12' は、遷移金属（例えば、 Pd 担持炭素）又は水素化物（例えば、 $[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]_6$ ）の存在下、水素又は酸塩によって二重結合を還元することにより、中間体 12 に転換されてもよい。

40

スキーム 6

【化20】



$R^{1'} = R^1$ 、保護基、例えば $-CO_2^tBu$

$R^2 = A$ 又は A を導入可能な基、例えば上述のもの

$EWG = H$ 又は電子求引性基、例えば CO_2C_{1-4} -アルキル、 CN 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 NO_2

LG = 脱離基、例えば、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 SO_2 -アリー
ル、 NO_2

M = 金属残基、例えば、 $B(OH)_2$ 、 BF_3K 、 $B(OCMe_2CMe_2O)$ 、 $ZnCl$
/ Br / I 、 $MgCl$ / Br / I 、 $CeCl_2$

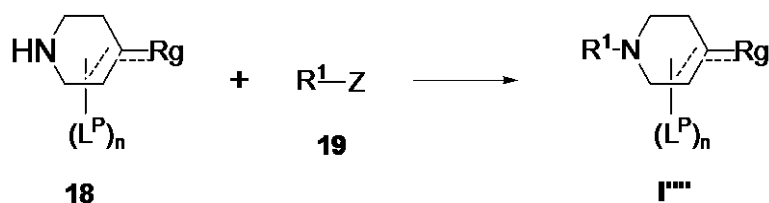
Z = 脱離基、例えば、 Cl 、 OC_{1-4} -アルキル、 $N(OMe)Me$

【0030】

残基 R^1 を本発明の化合物又はその中間体のピペリジンの N 原子に結合させる一般的な方法が、スキーム 7 に描かれており； R^1 、 L^P 、及び n は本明細書において先及び以下に記載の通りに定義される。残基 R^1 は、 CH_2 単位に結合する Cl 、 Br 、 I 、 OSO_2C_{1-4} -アルキル、 OSO_2 アリール、又は OSO_2CF_3 などの脱離基を有する求電子性基 R^1 を用いて、塩基（例えば、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、又は Cs_2CO_3 、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン）の存在下、溶媒（例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合物）中、従来の又はマイクロウェーブ加熱により $20 \sim 220$ で、ピペリジン N に結合され得る。若しくは、ピペリジン 18 は、求電子剤 19 の添加前に、強塩基（例えばブチルリチウム、 NaH 又は KH ）による脱プロトン化によって、対応する金属ピペリジドに転換されてもよい。

スキーム 7

【化21】



R^9 = 一般式 I の化合物を得るのに結合し得る基又は失われる残基、例えば、上述される夫々の化合物を参照

Z = 脱離基、例えば、 Cl 、 Br 、 I 、 OSO_2CF_3 、 OSO_2C_{1-4} -アルキル、 OS

O₂ - アリール

- - - = 単結合又は二重結合

【 0 0 3 1 】

若しくは、残基 R¹は、R¹をアルデヒド及び還元剤（例えば、NaH₃BCN又はNaHB(O₂CH₃)₃）として用いた還元アルキル化により、又は、最初にR¹にカルボン酸誘導体を結合させ、続いて得られたカルボキサミドを還元する2工程の手順により、化合物18のNに結合させられてもよい。

本発明の合成経路は、保護基の使用に依存してもよい。例えば、潜在的な反応性基（ヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はイミノ）は、反応中、反応後に再び切断される従来の保護基によって保護されてもよい。夫々の官能性基に対する好ましい保護基及びその除去は、当業者にとって周知であり、有機合成の文献に開示されている。

既述のように、一般式Iの化合物は、それらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分けられてもよい。すなわち、例えば、シス/トランス混合物は、それらのシスおよびトランス異性体に分けられてもよく、ラセミ化合物はそのエナンチオマーに分離されてもよい。

【 0 0 3 2 】

シス/トランス混合物は、例えばクロマトグラフィーによって、そのシス及びトランス異性体に分離することができる。ラセミ体として生じる一般式Iの化合物は、それ自体は公知の方法によりその鏡像異性体に分離されてもよく、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それらの異なる物理化学的性質を利用して、それ自体は公知の方法（例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別晶析）を用いて、そのジアステレオマーに分離されてもよく；もし得られた化合物がラセミ体である場合、それらは上述のようにエナンチオマーに分離されてもよい。

ラセミ体は、好ましくは、キラル相のカラムクロマトグラフィーで、又は光学活性溶媒からの結晶化により、又は、ラセミ化合物と塩若しくは誘導体（例えばエステル又はアミド）を形成する光学活性物質との反応により、分離される。塩は、塩基性化合物については鏡像異性的に純粋な酸を用いて、酸性化合物については鏡像異性的に純粋な塩基を用いて、形成することができる。ジアステレオマー誘導体は、鏡像異性的に純粋な補助化合物（例えば酸、それらの活性誘導体又はアルコール）によって形成される。このようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的性質（例えば、溶解性の違い）を利用することによって実施することができ；遊離対掌体は、適切な添加剤の作用により純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から放出され得る。このような目的に一般的に用いられる光学活性な酸は、例えば、D-及びL-形態の酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、又はキナ酸である。補助残基として使用することができる光学的に活性なアルコールは、例えば、(+)又は(-)-メントールであり、アミド中の光学的に活性なアシル基は、例えば、(+)又は(-)-メンチルオキシカルボニルとすることができる。

【 0 0 3 3 】

上述したように、式Iの化合物は、塩に転換されてもよく、特に医薬として使用するために薬学的に許容可能な塩に転換することができる。本明細書で用いられる「薬学的に許容される塩」は、開示された化合物の誘導体であり、親化合物が、その酸又は塩基を作ることによって修飾されている化合物を意味する。

本発明の化合物は、また、以下の実施例中で説明される方法を用いても有利に得ることができ、それらは文献から当業者に公知である方法とこの目的で組み合わせられてもよい。

【 0 0 3 4 】

用語及び定義

本明細書で定義されない用語は、本明細書の開示及び前後関係に基づき当業者が認識す

るであろう意味として捉えられるべきである。本明細書で使用される場合、そうでないと明記される場合を除き、以下の用語は以下に記載される意味を有し、以下の規則が適用される。

【0035】

用語「本発明に係る化合物」、「式Iの化合物」、「本発明の化合物」等は、本発明に係る式(1)の化合物を示し、それらの互変異性体、立体異性体およびそれらの混合物、及びそれらのその塩、特にそれらの薬学的に許容可能な塩、そのような化合物の溶媒和物及び水和物(そのような互変異性体、立体異性体及びそれらの塩の溶媒和物及び水和物を含む)を含む。

用語「治療」及び「治療する」とは、予防的(preventative)すなわち防止的(prophylactic)な治療、及び、治療的すなわち治癒(curative)的及び/又は緩和的な治療の両方を包含する。すなわち、用語「治療」及び「治療すること」は、既に症状が進行した、特に発病した患者に対する治療的処置を含む。治療的処置は、具体的な適応症の症状を緩和するための対症療法であってもよく、適応症の症状を逆行させ又は部分的に逆行させるか、疾患の進行を停止又は遅くするための原因的療法であってもよい。すなわち、本発明の組成物及び方法は、例えば、長期治療としてだけでなく、ある期間にわたる治療的処置としても、用いられ得る。加えて、用語「治療」及び「治療すること」は、予防的治療(すなわち、上述の症状が進行するリスクを有する患者に対する前記リスクを低減させる治療)を含む。

【0036】

本発明において、治療を必要とする患者について言及された場合、それは、主に哺乳類(特にヒト)における治療に関する。

用語「治療上有効な量」は、(i)特定の疾患又は症状を治療又は予防するような、(ii)特定の疾患又は症状の1以上を、減弱させ、改善し、または排除するような、または(iii)本明細書で開示される特定の疾患又は症状の1以上の発病を防止又は遅延させるような、本発明の化合物の量を意味する。

本明細書で使用される用語「モジュレートした」、「モジュレートする」又は「モジュレート」は、そうでないことが示されない限り、本発明の1以上の化合物による、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化を意味する。

【0037】

本明細書で使用される用語「媒介した」、「媒介する」又は「媒介」は、そうでないことが示されない限り、(i)特定の疾患又は症状の予防を含む治療、(ii)特定の疾患又は症状の1以上の減弱、改善又は排除、又は(iii)本明細書で開示される1以上の特定の疾患又は症状の発病の防止又は遅延を意味する。

本明細書で使用される用語「置換された」は、原子の通常の原子価を超えず、かつ置換の結果、許容可能な安定な化合物となるという前提で、指定された原子、基又は部位上の1以上の水素が、示された群から選択されたものによって置き換えられていることを意味する。

以下に定義される基、ラジカル又は部位のうち、炭素原子数は、しばしば、その基に先行して特定され、例えば、 C_{1-6} -アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基又はラジカルを意味する。一般的には、2以上のサブグループを有する基において、最後の名称のサブグループがラジカル結合部分であり、例えば、置換基「アリール- C_{1-3} -アルキル-」は、 C_{1-3} -アルキル基に結合しているアリール基を意味し、後者のアルキル基は、コアに、または置換基が結合している基に結合している。

【0038】

本発明の化合物は、化学名の形式と式とによって表現されており、不一致が存在する場合、式が優先するものとする。

定義されたコア分子に連結される結合を示すために、アスタリスクが下位式において用いられる場合がある。

置換基の原子の命数法では、コアに最も近いか、置換基が結合した基に最も近い原子か

10

20

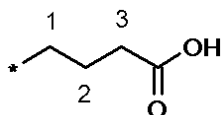
30

40

50

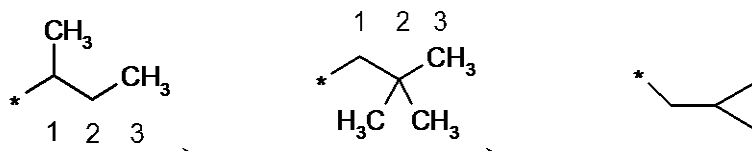
ら出発する。例えば、用語「3 - カルボキシプロピル基」は、次の置換基を表し；

【化 2 2】



式中、カルボキシ基は、プロピル基の3位の炭素原子に結合している。用語「1 - メチルプロピル -」、「2, 2 - ジメチルプロピル -」又は「シクロプロピルメチル -」は、次の基を表す。

【化 2 3】



下位式中において、定義されたコア分子に連結する結合を示すため、アスタリスクが用いられる場合もある。

【0039】

基の定義において、用語「各 X、Y および Z 基は、~で置換されていてもよい」等は、各基 X、各基 Y および各基 Z が、それぞれ別個の基として、または構成された基のそれぞれ一部として、定義の通り置換され得ることを示す。例えば、定義「 R^{ex} は、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルまたは C_{1-3} -アルキル-O-を示し、各アルキル基は、1個または複数の L^{ex} で置換されていてもよい」等は、アルキルという用語を含む前述の基のそれぞれにおいて、すなわち基 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルおよび C_{1-3} -アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が、定義の通り L^{ex} で置換され得ることを意味する。

以下において、用語2環式は、スピロ環を含む。

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E/Z異性体等）およびそのラセミ体、ならびに異なる割合の別個の鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはかかる異性体および鏡像異性体が存在する先の形態のいずれかの混合物、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む塩、ならびに遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む、例えば水和物などのその溶媒和物を包含するものとする。

【0040】

句「薬学的に許容される」は、良好な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合う化合物、材料、組成物および/または剤形を指すために本明細書で用いられる。

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

上述のもの以外の酸の塩であって、例えば本発明の化合物の生成又は単離に有益であるもの（例えば、トリフルオロ酢酸塩）もまた、本発明の一部を構成する。

用語ハロゲンとは、一般的には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を示す。

【0041】

nが整数1~nである用語「 C_{1-n} -アルキル」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、1~n個のC原子を有する非環式の飽和した分岐または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えば、用語 C_{1-5} -アルキルは、ラジカル H_3C -、 H_3C - CH_2 -、 H_3C - CH_2 - CH_2 -、 H_3C - $CH(CH_3)$ -、 H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2 -、 H_3C - CH_2 - $CH(CH_3)$ -、 H_3C - $CH(CH_3)$ - CH_2 -、 H_3C - $C(CH_3)_2$ -、

$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 及び $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ を包含する。

【0042】

n が整数 $1 \sim n$ である用語「 C_{1-n} -アルキレン」(単独、または別のラジカルと組み合わせられる)は、 $1 \sim n$ 個の炭素原子を含有する非環式の直鎖または分岐鎖の二価のアルキルラジカルを示す。例えば、用語 C_{1-4} -アルキレンには、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ 及び $-(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ が含まれる。

用語「 C_{2-n} -アルケニル」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 C_{1-n} -アルキル」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも2つが、二重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語 C_{2-3} -アルケニルには、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ が含まれる。

【0043】

用語「 C_{2-n} -アルケニレン」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 C_{1-n} -アルキレン」に関する定義において定義される基において、炭素原子の少なくとも2つが、二重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語 C_{2-3} -アルケニレンには、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ が含まれる。

用語「 C_{2-n} -アルキニル」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 C_{1-n} -アルキル」に関する定義において定義される基において、炭素原子の少なくとも2つが、三重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語 C_{2-3} -アルキニルには、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ が含まれる。

用語「 C_{2-n} -アルキニレン」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「 C_{1-n} -アルキレン」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも2つが、三重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語 C_{2-3} -アルキニレンには、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ が含まれる。

【0044】

用語「 C_{3-n} -カルボシクリル」は、単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、 $3 \sim n$ 個のC原子を有する単環式、二環式または三環式の、飽和または不飽和の炭化水素ラジカルを示す。炭化水素ラジカルは、好ましくは、非芳香族である。好ましくは、 $3 \sim n$ 個のC原子は、1個または2個の環を形成する。二環式または三環式環系の場合、その環は、単結合によって互いに結合することができ、または縮合していてもよく、またはスピロ環系もしくは架橋環系を形成していてもよい。例えば、用語 C_{3-10} -カルボシクリルには、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルケニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルが含まれる。最も好ましくは、用語 C_{3-n} -カルボシクリルは、 C_{3-n} -シクロアルキル、特に C_{3-7} -シクロアルキルを示す。

n が整数 $4 \sim n$ である用語「 C_{3-n} -シクロアルキル」(単独、または別のラジカルと組み合わせられる)は、 $3 \sim n$ 個のC原子を含有する環式の飽和した非分岐の炭化水素ラジカルを示す。環式基は、単環、二環、三環またはスピロ環式、最も好ましくは単環式であってよい。そのような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、シクロオクチル、シクロノニル、シク

ロドデシル、ビシクロ[3・2・1・]オクチル、スピロ[4・5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が含まれる。

【0045】

nが整数4～nである用語「C_{3-n}-シクロアルケニル」(単独、または別のラジカルと組み合わせられる)は、少なくとも2つが二重結合によって互いに結合している3～n個のC原子を有する、環式の、不飽和であるが非芳香族の非分岐炭化水素ラジカルを示す。例えば、用語C₃₋₇-シクロアルケニルには、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル及びシクロヘプタトリエニルが含まれる。

用語「アリアル」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、6個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族の単環式基を示し、この基は、芳香族、飽和または不飽和であり得る第2の5員または6員の炭素環式基にさらに縮合していてもよい。アリアルには、それに限定されるものではないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルが含まれる。より好ましくは、用語「アリアル」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、フェニルまたはナフチル、最も好ましくはフェニルを示す。

【0046】

用語「ヘテロシクリル」は、N、OまたはS(O)_r(r=0、1または2)から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有し、カルボニル基をさらに有することができる、飽和または不飽和の単環、二環、三環またはスピロ炭素環式、好ましくは単環、二環またはスピロ環式の環系を意味する。より好ましくは、用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、N、OまたはS(O)_r(r=0、1または2)から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有し、カルボニル基をさらに有することができる、飽和または不飽和の、さらにより好ましくは飽和の、単環、二環またはスピロ環式の環系を意味する。用語「ヘテロシクリル」は、すべての可能な異性体形態を含むものとする。かかる基の例には、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ピペラジノニル、モルホリノニルが含まれる。

【0047】

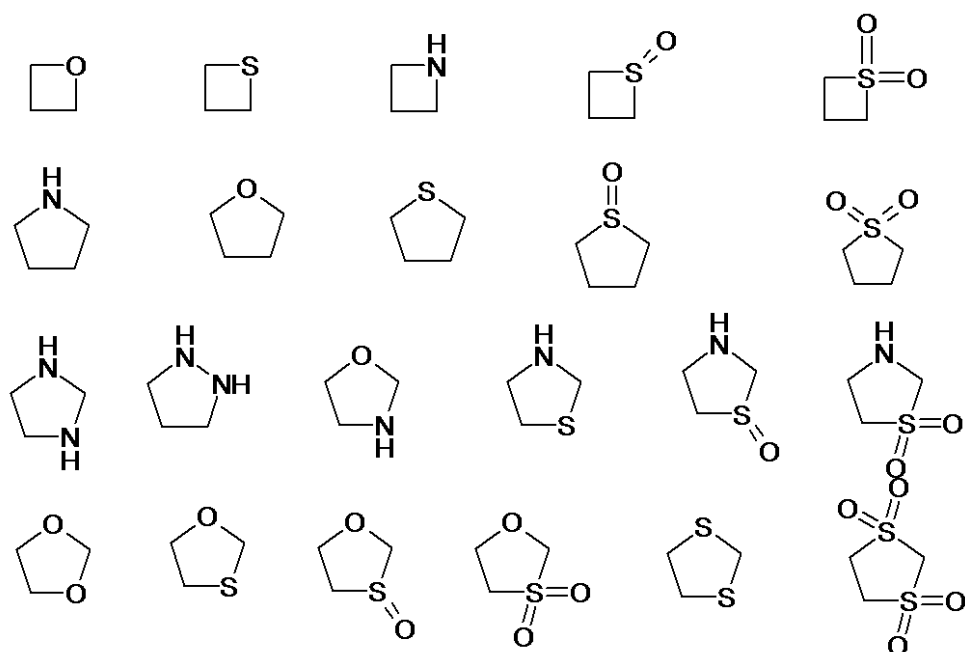
したがって、用語「ヘテロシクリル」は、適切な価数が維持される限り、それぞれの形態が共有結合を介して任意の原子に結合することができるので、ラジカルとして図示されていない以下の例示的な構造を含む。

10

20

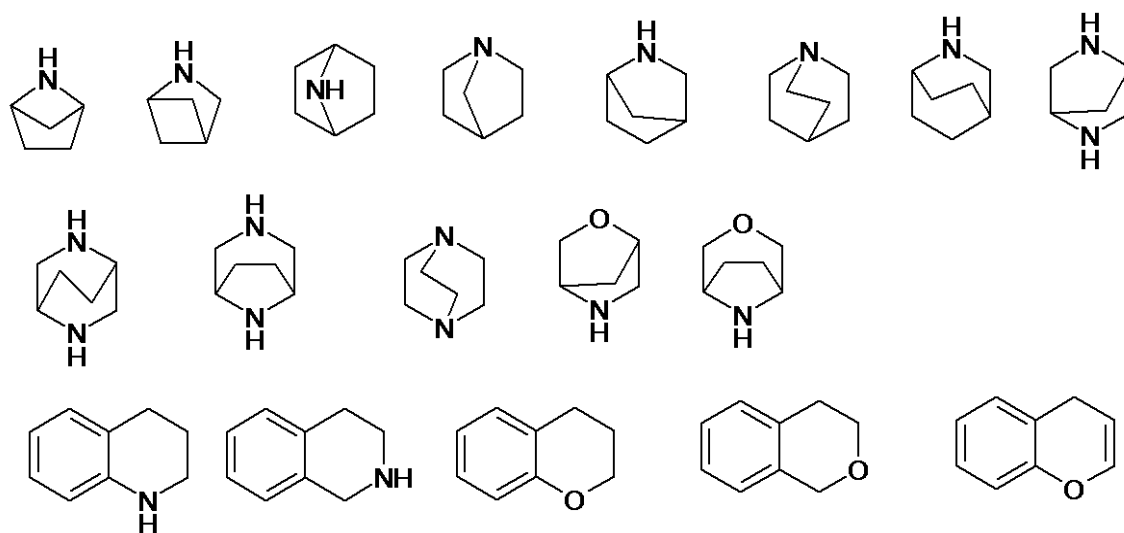
30

【化 2 4】



10

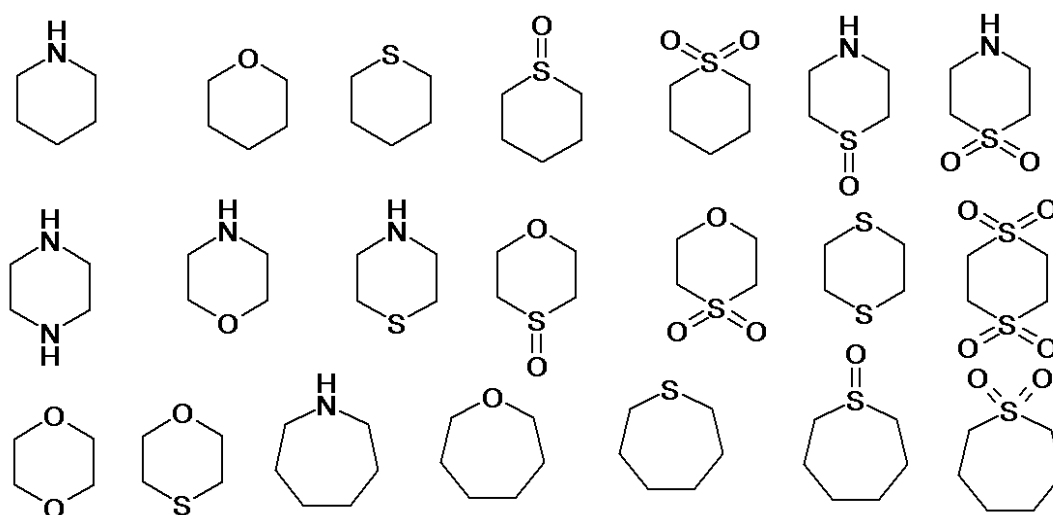
【化 2 5】



20

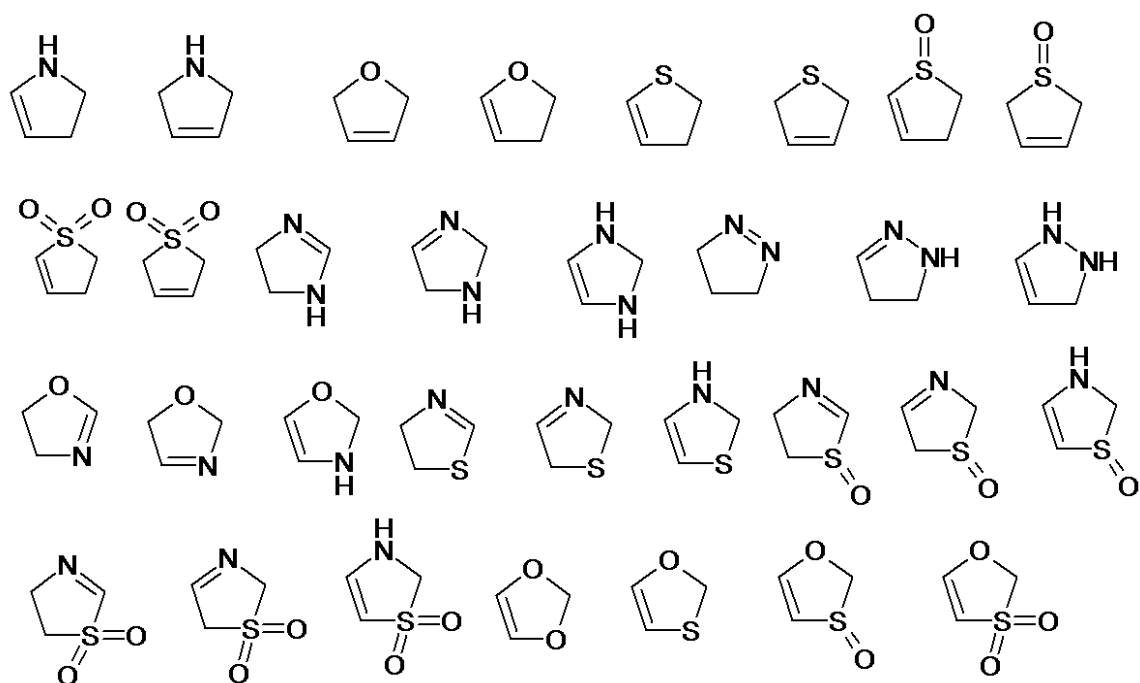
30

【化 2 6】



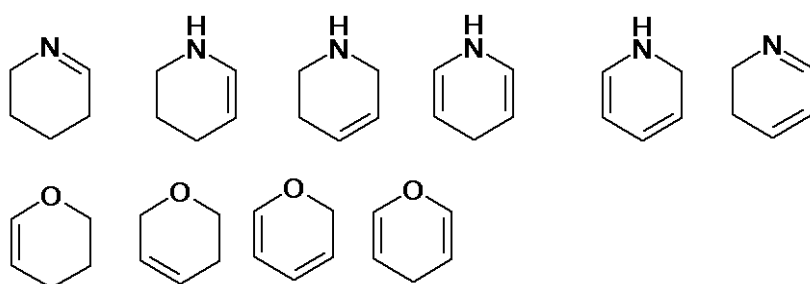
40

【化 2 7】



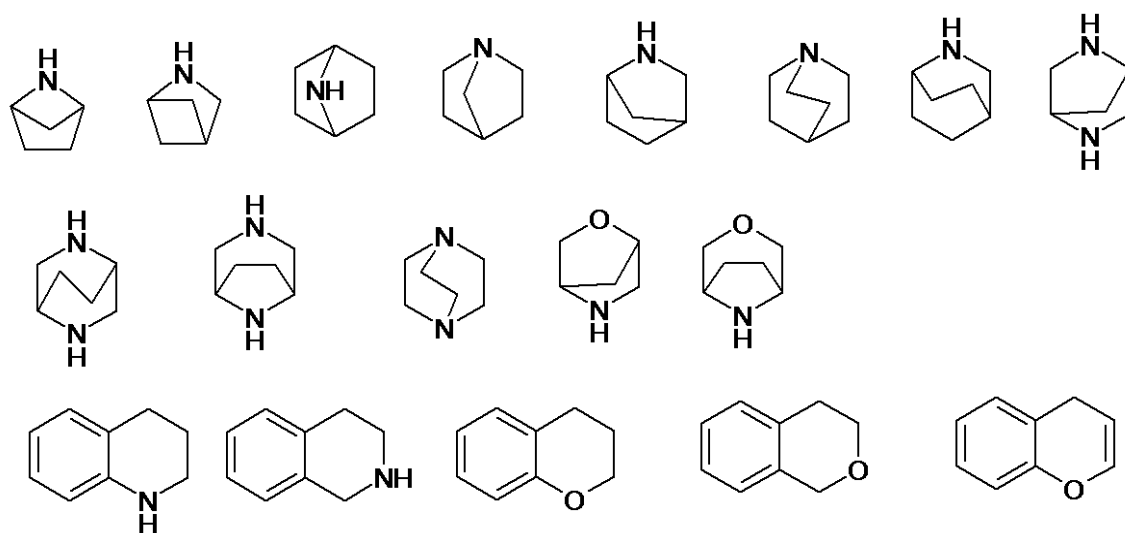
10

【化 2 8】



20

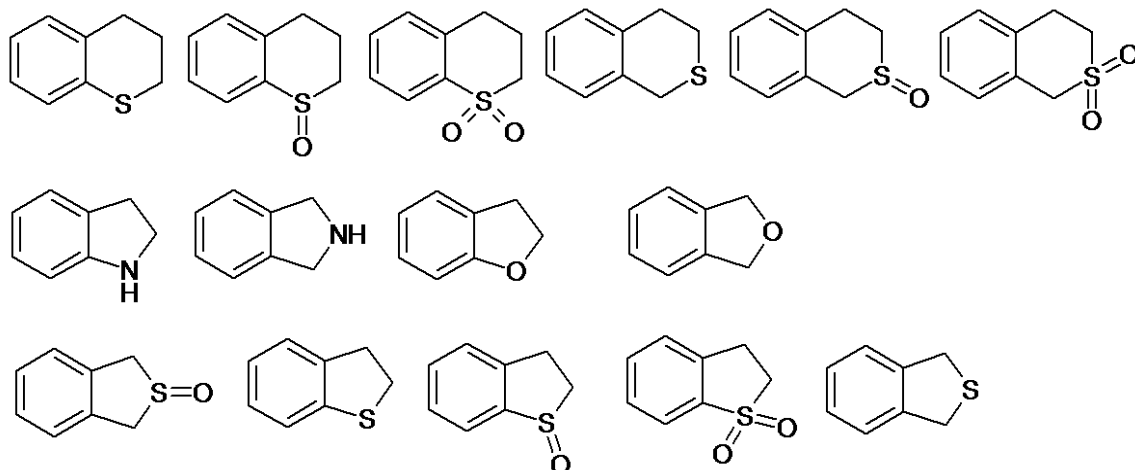
【化 2 9】



30

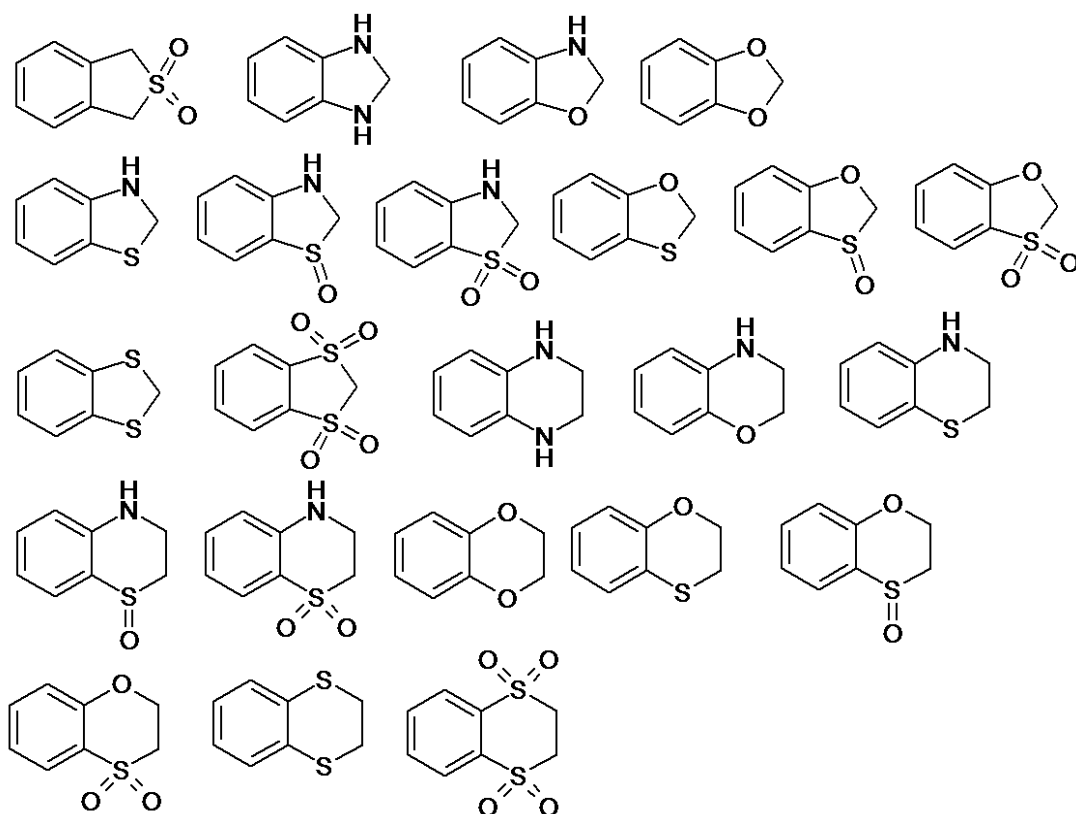
40

【化 3 0】



10

【化 3 1】



20

30

【0048】

用語「ヘテロアリール」は、N、OまたはS(O)_r (r = 0、1または2) から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する、単環式または多環式、好ましくは単環式または二環式の環系を意味し、この場合、ヘテロ原子の少なくとも1つは、芳香族環の一部であり、前記環系は、カルボニル基を有することができる。より好ましくは、用語「ヘテロアリール」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、N、OまたはS(O)_r (r = 0、1または2) から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の環系を意味し、この場合、ヘテロ原子の少なくとも1つは、芳香族環の一部であり、前記環系は、カルボニル基を有することができる。用語「ヘテロアリール」は、すべての可能な異性体形態を含むものとする。

40

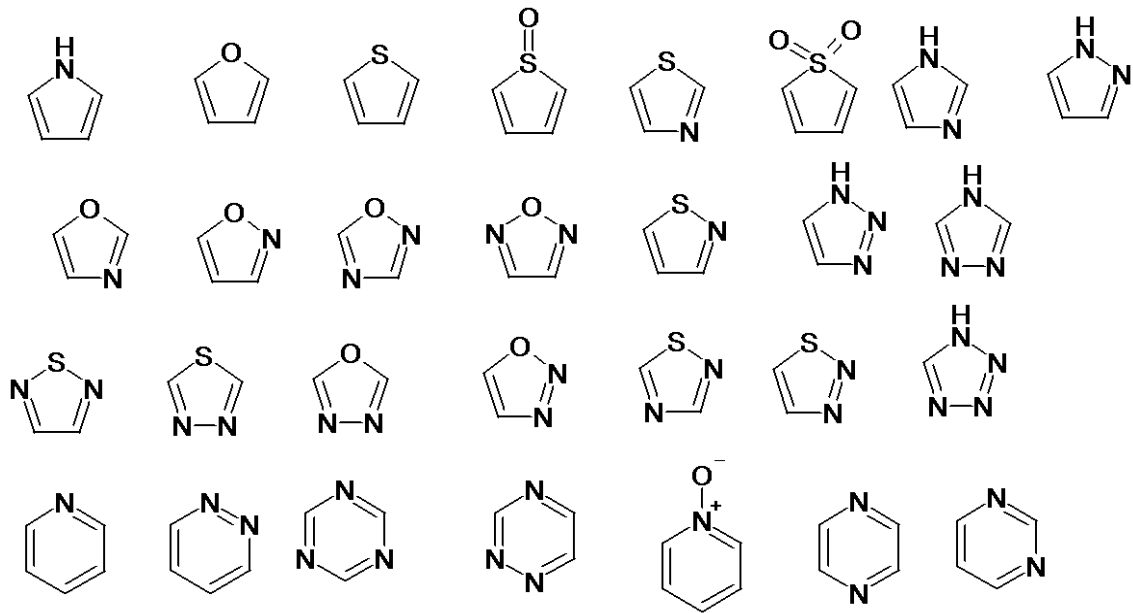
【0049】

したがって、用語「ヘテロアリール」は、適切な価数が維持される限り、それぞれの形態が共有結合を介して任意の原子に結合することができるので、ラジカルとして図示され

50

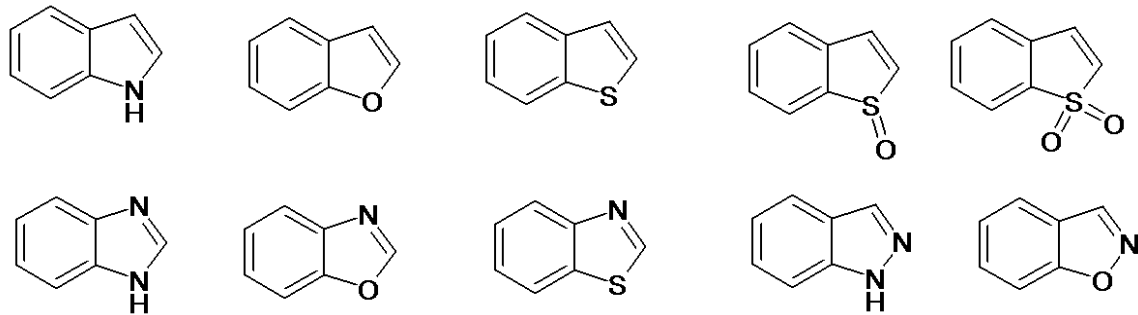
ていない以下の例示的な構造を含む。

【化 3 2】



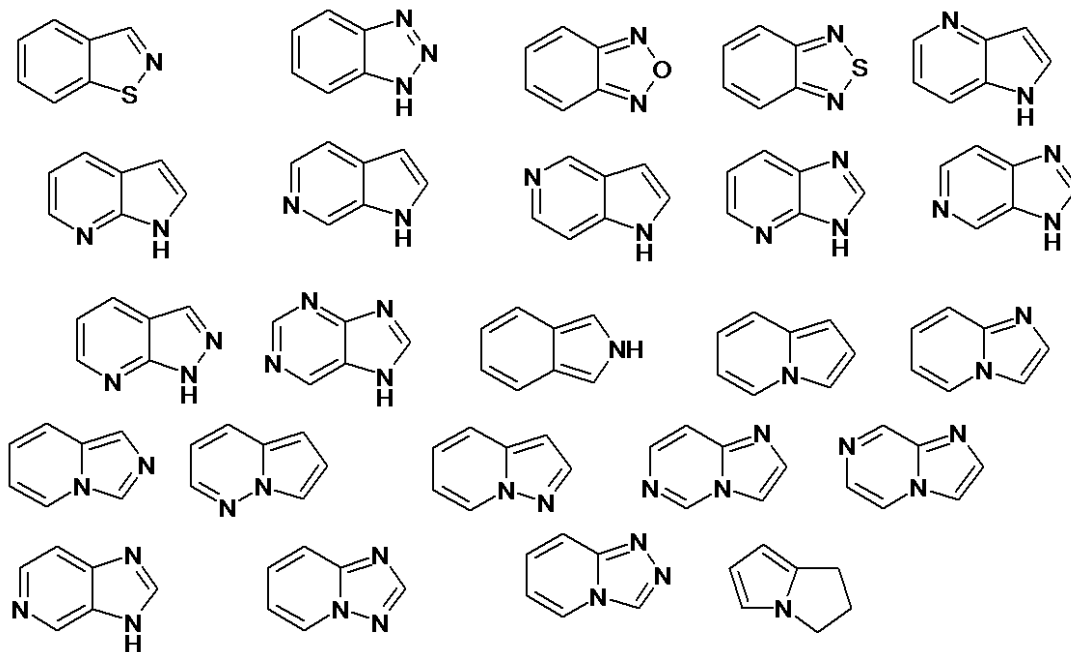
10

【化 3 3】



20

【化 3 4】



30

40

【 0 0 5 0 】

前述の用語の多くは、式または基の定義において繰り返して使用することができ、各場

50

合、前述の意味の1つを互いに独立に有することができる。

【0051】

薬理的活性

本発明の化合物の活性は、以下のアッセイを使用して実証することができる。

本発明の式Iの化合物は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性をモジュレートする。GPR119の活性化および細胞内cAMP濃度の刺激に対する化合物の効果は、PerkinElmer製のAlphaScreen cAMPアッセイキット(Cat. No. #6760625R)を使用して決定される。

MIN6細胞[Miyazaki J et al. Endocrinology. 1990 Jul; 127(1): 126-32]に、ヒトGPR119 cDNA用の発現ベクター(Acc. No. NP_848566)を安定にトランスフェクトする。Min-6/hGPR119細胞を、DMEM、10%FBS、50μMのβ-メルカプトエタノール、0.3mg/mLのGenitacin、2mMのGlutaMAX中、37℃、5%CO₂で培養する。アッセイのために、細胞をOptiplates(白色、384ウェル、160W-バーコード化、TC、無菌、蓋付き、Cat. No. #6007688(PerkinElmer)、細胞10000個/ウェル、50μl)に播種する。次に、蓋で覆ったプレートを、37℃/5%CO₂で24時間インキュベートする。培地をウェルから完全に吸引した後、試験化合物10μlを添加し、化合物を、刺激緩衝液(140mMのNaCl、3.6mMのKCl、0.5mMのNaH₂PO₄、0.5mMのMgSO₄、1.5mMのCaCl₂、10mMのHepes、5mMのNaHCO₃(pH7.4)、0.5mMのIBMXおよび0.1%BSA、最終的なDMSO濃度は1%である)を使用して希釈する。室温(約20℃)で45分間インキュベートした後、AlphaScreen cAMPアッセイキット(PerkinElmer製のCat. No. #6760625R)を使用してcAMP濃度を決定する。ビオチン-cAMP(溶解緩衝液(5mMのHepes(pH7.4)、0.1%BSA、0.5%Tween)中、最終濃度1U/ウェル)10μlおよびBead溶液(溶解緩衝液中、最終濃度1U/ウェル)10μlを添加する。プレートを、室温でさらに2時間インキュベートする。cAMP標準曲線を使用して、cAMP濃度をAlphaScreen計数から算出する。データ分析は、適切なソフトウェア(Graphpad Prism)を使用して、EC₅₀値および陽性対照に基づく最大値を算出することによって実施する。本発明の化合物は、細胞内cAMPレベルを、3~5の範囲で増加させる。

【0052】

本発明の化合物は、一般に、約1nM~約10μM、好ましくは1μM未満、より好ましくは500nM未満、最も好ましくは100nMの範囲のEC₅₀値を有する。

本発明の化合物のEC₅₀値が、下記表に示される。化合物の番号は、実施例部分の実施例の番号に対応している。

【表2】

実施例	EC ₅₀ [nM]	実施例	EC ₅₀ [nM]	実施例	EC ₅₀ [nM]	実施例	EC ₅₀ [nM]
1	417	2	25	3	36	4	215
5	663	6	21	7	22	8	35
9	100	10	66	11	848	12	46
13	5	14	2	15	78	16	25
17	25	18	27	19	84		

【0053】

本発明の一般式Iの化合物(対応するその塩を含む)は、Gタンパク質共役受容体GPR

10

20

30

40

50

R 1 1 9 の活性、特にアゴニスト活性をモジュレートするそれらの能力を考慮すると、G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化によって影響を受け得るまたは媒介されるすべての疾患または状態を治療するのに理論的に適している。

したがって、本発明は、医薬としての一般式 I の化合物に関する。

さらに、本発明は、患者、好ましくはヒトにおける G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療および / または予防するための、本発明の一般式 I の化合物または医薬組成物を使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物の G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法であって、そのような治療を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物または医薬組成物を投与するステップを含む、方法に関する。

G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 のアゴニストによって媒介される疾患および状態は、代謝性疾患または状態を包含する。

一態様によれば、本発明の化合物および医薬組成物は、特に糖尿病、特に 2 型糖尿病、1 型糖尿病、糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）、代謝性アシドーシスまたはケトーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫および高尿酸血症を治療するのに適している。

【 0 0 5 4 】

本発明の化合物および医薬組成物はまた、例えば膵ベータ細胞のアポトーシスまたは壊死などのベータ細胞変性を予防するのに適している。本発明の化合物および医薬組成物はまた、膵臓細胞の機能性を改善または修復するのに適しており、膵ベータ細胞の数およびサイズを増大するのにも適している。

したがって、別の態様によれば、本発明は、患者の代謝性疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、かつ / または該疾患を治療し、特に血糖コントロールおよび / またはベータ細胞機能を改善するのに使用するための、本発明の式 I の化合物および医薬組成物に関する。

別の態様では、本発明は、2 型糖尿病、体重過多、肥満、糖尿病合併症および関連する病理的状態の進行を予防、遅延、緩徐し、かつ / またはそれらを治療するのに使用するための、本発明の式 I の化合物および医薬組成物に関する。

【 0 0 5 5 】

さらに、本発明の化合物および医薬組成物は、以下の治療方法の 1 つまたは複数において使用するのに適している。

- 例えば 1 型糖尿病、2 型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドローム X、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害または骨関連疾患（骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症など）などの代謝性疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、またはそれらの疾患を治療する方法、

- 血糖コントロールを改善し、かつ / または空腹時血糖値、食後の血糖値および / もしくはグリコシル化ヘモグロビン H b A 1 c を低減する方法、

- 耐糖能破壊、インスリン抵抗性および / またはメタボリック症候群が 2 型糖尿病に進行するのを予防、遅延、緩徐または逆行させる方法、

- 例えば、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害などの糖尿病合併症の中から選択される状態または疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、またはその状態もしくは疾患を治療する方法、

- 体重を低減し、または体重増加を予防し、または体重減少を援助する方法、

- 膵ベータ細胞の分解を予防もしくは治療し、かつ / または膵ベータ細胞の機能性を改善かつ / もしくは修復し、かつ / または膵インスリン分泌の機能性を修復する方法、

- インスリン感受性を維持かつ / もしくは改善し、かつ / または高インスリン血症および / もしくはインスリン抵抗性を予防もしくは治療する方法。

【 0 0 5 6 】

特に、本発明の化合物および医薬組成物は、肥満、糖尿病（1型および2型糖尿病を含む、好ましくは2型糖尿病）および／または糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）の治療に適している。

本発明の化合物は、特に、2型糖尿病を治療するのに最も適している。

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は、通常、患者の体重1kg当たり0.001～10mg、例えば0.01～8mgである。各投与量単位は、好都合には、0.1～1000mg、例えば0.5～500mgを含有することができる。

実際の治療有効量または治療投与量は、当然のことながら、患者の年齢および体重、投与経路、ならびに疾患の重症度などの当業者に公知の因子に応じて変わることになる。いずれの場合も、化合物または組成物は、患者の独自の状態に基づいて治療有効量を送達できる投与量および方式で投与されることになる。

本発明の化合物、1種または複数の追加の治療剤との任意の組合せを含む組成物は、経口、経皮、吸入、非経口または舌下経路によって投与することができる。可能な投与方法の中でも、経口または静脈内投与が好ましい。

【 0 0 5 7 】

医薬組成物

式Iの化合物を、任意選択により1種または複数のさらなる治療剤と組み合わせて投与するのに適した調製物は、当業者には明らかであり、それには、例えば錠剤、丸剤、カプセル、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液、シロップ、エリキシル剤、サシェ、注射可能な剤形、吸入剤および散剤等が含まれる。経口製剤、特に、例えば錠剤またはカプセルなどの固体形態が好ましい。薬学的に活性な化合物の含量は、有利には、組成物全体の0.1～90重量%、例えば1～70重量%の範囲である。

適切な錠剤は、例えば、式Iの1種または複数の化合物を、公知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、補助剤、界面活性剤、結合剤および／または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層からなることもできる。所望の調製物に適した特定の賦形剤、担体および／または希釈剤は、当業者にはその専門知識に基づいてよく知られているであろう。好ましいのは、所望の特定の製剤および投与方法に適したものである。本発明の調製物または製剤は、当業者によく知られているそれ自体公知の方法を使用して、例えば、本発明の式Iの少なくとも1種の化合物若しくは化合物の薬学的に許容される塩を、1種または複数の賦形剤、担体および／または希釈剤を混合し、または組み合わせることなどによって、調製することができる。

【 0 0 5 8 】

併用療法

本発明の化合物はさらに、1種または複数の、好ましくは1種の追加の治療剤と組み合わせることができる。一実施形態によれば、追加の治療剤は、特に、例えば糖尿病、肥満、糖尿病性合併症、高血圧、高脂血症などの代謝性疾患または状態に関連する、本明細書で先に記載した疾患または状態の治療に有用な治療剤の群から選択される。かかる組合せに適した追加の治療剤には、特に、例えば前述の徴候の1つに関して、1種もしくは複数の活性物質の治療効果を増強し、かつ／または1種もしくは複数の活性物質の投与量を低減することができる治療剤が含まれる。

【 0 0 5 9 】

したがって、本発明の化合物は、抗糖尿病薬、体重過多および／または肥満を治療するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を治療するための薬剤からなる群から選択される1種または複数の追加の治療剤と組み合わせることができる。

抗糖尿病薬は、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ/ガンマ）アゴニストまたはモジュレーター、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、DPP-IV阻害剤、SGLT2-阻害剤、インスリンおよびインスリン類似体、GLP-1およびGLP-1類似

体またはアミリンおよびアミリン類似体、cycloset、11 - HSD 1 阻害剤である。他の適切な組合せパートナーは、タンパク質チロシンホスファターゼ 1 の阻害剤、肝臓におけるグルコース生成の調節解除に影響を及ぼす物質、例えばグルコース - 6 - ホスファターゼもしくはフルクトース - 1 , 6 - ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成酵素キナーゼもしくはピルビン酸デヒドロキナーゼのグルカゴン受容体拮抗薬および阻害剤、アルファ 2 アンタゴニスト、CCR - 2 拮抗薬、またはグルコキナーゼ活性化因子などである。例えば HMG - CoA - 還元酵素阻害剤、フィブレート系薬剤、ニコチン酸およびその誘導体、PPAR - (アルファ、ガンマまたはアルファ / ガンマ) アゴニストまたはモジュレーター、PPAR - デルタアゴニスト、ACAT 阻害剤またはコレステロール吸収阻害剤、例えば胆汁酸結合物質、例えば回腸胆汁酸輸送の阻害剤、MTP 阻害剤または HDL 増大化合物、例えば CETP 阻害剤または ABC 1 制御因子などの、1 種または複数の脂質低下剤も、組合せパートナーとして適している。

10

【0060】

体重過多および / または肥満の治療のための治療剤は、例えばカンナビノイド 1 受容体の拮抗薬、MCH - 1 受容体拮抗薬、MC 4 受容体アゴニスト、NPY 5 または NPY 2 拮抗薬、3 - アゴニスト、レプチンまたはレプチン模倣薬、5HT_{2c} 受容体のアゴニストである。

高血圧、慢性心不全および / またはアテローム性動脈硬化症の治療のための治療剤は、例えば A - II 拮抗薬または ACE 阻害剤、ECE 阻害剤、利尿剤、 α - 遮断薬、Ca²⁺拮抗薬、中枢性降圧薬、アルファ - 2 - アドレナリン受容体の拮抗薬、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤等であり、またはその組合せが適している。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬は、好ましくは、高血圧および糖尿病の合併症の治療または予防のために、しばしばヒドロクロロチアジドなどの利尿剤と組み合わせて使用される。

20

前述の組合せパートナーの投与量は、通常、普通に推奨される最低用量の 1 / 5 から、最大で普通に推奨される用量の 1 / 1 までである。

好ましくは、任意選択により 1 種または複数の追加の治療剤と組み合わせられる本発明の化合物および / または本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動および / または食事と併せて投与される。

【0061】

30

したがって、別の態様では、本発明は、G タンパク質共役受容体 GPR 119 の活性化によって影響を受け得る、または媒介される疾患または状態、特に本明細書で先および以下に記載される疾患または状態を治療するために、本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の 1 種または複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、患者における G タンパク質共役受容体 GPR 119 の活性化によって媒介される疾患または状態の治療方法に関し、その方法は、そのような治療を必要とする患者、好ましくはヒトに、治療上有効な量の本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の治療上有効な量の 1 種または複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む。

本発明の化合物を、追加の治療剤と組み合わせて使用することは、同時にまたは時差を設けて行うことができる。

40

本発明の化合物および 1 種及び複数の追加の治療剤は、両方が 1 つの製剤、例えば錠剤もしくはカプセル剤中に一緒に存在してもよいし、2 つの同一のもしくは異なる製剤中に、例えばいわゆるキットオブパーツとして別個に存在してもよい。

【0062】

結果的に別の態様では、本発明は、本発明の化合物、ならびに本明細書で先および以下に記載の 1 種または複数の追加の治療剤を含み、それらを 1 種または複数の不活性な担体および / または希釈剤と一緒に含んでもよい医薬組成物に関する。

本発明の他の特徴および利点は、例として本発明の原則を例示する、以下のより詳細な例から明らかとなる。

50

【 0 0 6 3 】

実施例

用語「雰囲気温度」および「室温」は、交換可能に使用され、約 20 の温度を示す。
前置き：

全般的に、調製した化合物について、 ^1H -NMRおよび/または質量スペクトルを得た。 R_f 値は、Merckシリカゲル60 F₂₅₄プレートおよび254 nmのUV光を使用して、又はリンモリブデン酸による染色により、決定する。

生成物の特徴を決定するために用いた分析的なHPLCパラメータ(TFAはトリフルオロ酢酸を示す)。

【表 3】

方法1 カラム	Waters XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			方法 2 カラム	Waters XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
移動相	A: 水 + 0.1% 蟻酸 B: メタノール			移動相	A: 水 + 0.1% NH_4OH B: メタノール		
	時間 (min)	A%	B%		時間 (min)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	0.15	95	5		0.05	95	5
	1.70	0	100		1.40	0	100
	2.25	0	100		1.80	0	100
流速	4.0 mL/min			流速	2.2 mL/min		
波長	UV 220, 230, or 254 nm			波長	UV 220, 230, or 254 nm		

【表 4】

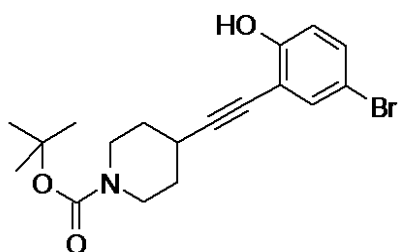
方法3 カラム	Waters XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			方法 4 カラム	Waters XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
移動相	A: 水 + 0.1% TFA B: メタノール			移動相	A: 水+ 0.1% TFA B: メタノール		
	時間 (min)	A%	B%		時間(min)	A%	B%
	0.00	95	5		0.0	95	5
	1.60	0	100		0.05	95	5
	1.85	0	100		1.40	0	100
	1.90	95	5		1.80	0	100
流速	4.0 mL/min			流速	2.2 mL/min		
波長	UV 220, 230, or 254 nm			波長	UV 220, 230, or 254 nm		

【 0 0 6 4 】

中間体 1

4 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニルエチニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸
tert - ブチルエステル

【化 3 5】



N, N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 中、4 - エチニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (4 . 0 3 g)、4 - ブロモ - 2 - ヨード - フェノール (5 . 0 0 g)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6 0 0 m g)、ヨウ化銅 (5 0 0 m g)、及びトリエチルアミン (2 . 3 5 m L) の混合物を、アルゴン雰囲気下、7 5 °C で、4 時間加熱する。室温にまで冷却した後、反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。混合抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ精製 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 0 : 2 0 → 6 0 : 4 0) し、標題化合物を得る。LC (方法 2) : $t_R = 1 . 3 2$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 4 0 2 , 4 0 4 [M + Na]^+$ 。

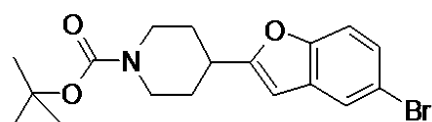
【 0 0 6 5 】

10

中間体 2

4 - (5 - ブロモ - ベンゾフラン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【 化 3 6 】



4 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニルエチニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (7 0 m g)、ヨウ化銅 (9 m g)、N, N - ジメチルホルムアミド (1 m L)、トリエチルアミン (1 0 0 μ L)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7 m g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、5 5 °C で 0 . 5 時間、加熱する。室温にまで冷却した後、反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。混合抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ精製 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 0 : 2 0 → 5 0 : 5 0) し、標題化合物を得る。LC (方法 2) : $t_R = 1 . 4 9$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 3 8 0 , 3 8 2 [M + H]^+$ 。

20

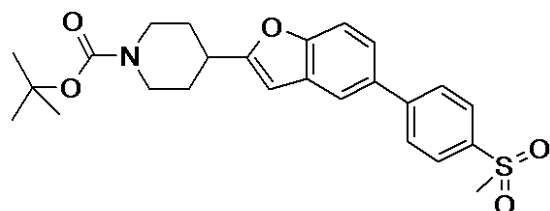
【 0 0 6 6 】

中間体 3

4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ベンゾフラン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

30

【 化 3 7 】



Na_2CO_3 水溶液 (2 M , 0 . 6 8 m L) を、ジオキサン / 水 (6 0 : 4 0) の混合物中、4 - (5 - ブロモ - ベンゾフラン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (2 . 5 0 g) 及び 4 - (メタンスルホニル) フェニルボロン酸 (1 . 9 7 g) の混合物に添加する。混合物を、1 0 分間アルゴンでスパーキングし、の $\text{PdCl}_2[1,1' - \text{ビス}(\text{ジフェニルホスフィノ}) - \text{フェロセン}]^+$ の CH_2Cl_2 錯体 (5 0 0 m g) を添加する。得られた混合物を 1 0 0 °C で 2 時間加熱する。室温に冷却した後、酢酸エチル、ブライン及び活性炭を添加する。混合物をろ過し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフ精製し (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 0 : 2 0 → 6 0 : 4 0)、標題化合物を得る。LC (方法 1) : $t_R = 1 . 8 0$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 4 7 8 [M + Na]^+$ 。

40

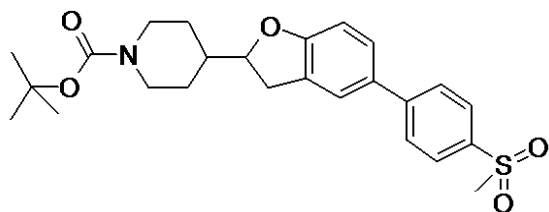
【 0 0 6 7 】

中間体 4

50

4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 3 8】



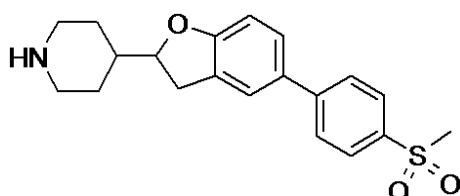
4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ベンゾフラン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 . 7 0 g)、1 0 % のパラジウム担持炭素 (2 0 0 m g)、エタノール (1 0 0 m L) 及び酢酸エチル (5 0 m L) の混合物を、水素雰囲気下 (5 バール)、4 5 °C で、出発物質が完全に消費されるまで振とうする。触媒を濾別し、濾過液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ精製し (シクロヘキサン / 酢酸エチル / メタノール 7 0 : 3 0 : 0 - 5 0 : 4 0 : 1 0)、標題化合物を得る。LC (方法 1) : $t_R = 1.75$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 458$ [M + H]⁺。

【 0 0 6 8 】

中間体 5

4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 2 - イル] - ピペリジン

【化 3 9】



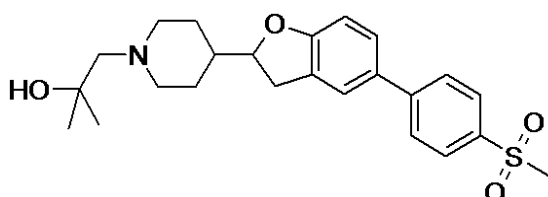
HCl のジオキサン溶液 (4 N , 5 . 0 m L) を、ジクロロメタン (1 m L) 中で (4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (7 5 0 m g)) に加え、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、標題化合物をその塩酸塩として得る。質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 358$ [M + H]⁺。

【 0 0 6 9 】

中間体 6

1 - { 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化 4 0】



4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 2 - イル] - ピペリジン塩酸塩 (1 0 0 m g) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 6 μ l) の混合物を、メタノール (5 m L) 中、1 0 分間、室温で攪拌する。1 , 1 - ジメチルオキシラン (3 4 μ l) を加え、得られた混合物を 4 5 °C で加熱する。転化が完了した後、溶媒を減圧下で蒸発させ、更なる精製を行うことなく粗生成物を次の工程に使用する。LC (方法 1) : $t_R = 1.09$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 4$

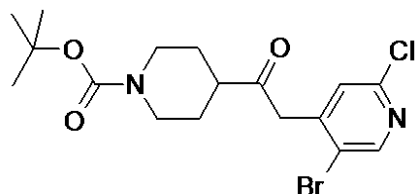
30 [M + H]⁺.

【0070】

中間体7

4 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - アセチル] - ピペリジン
- 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化41】



10

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中、1.0M; 11.00mL)を、テトラヒドロフラン(15mL)中の5-ブロモ-2-クロロ-4-ピコリン(950mg)に、-40℃、アルゴン雰囲気下で、滴下により加える。混合物を、2時間、-35℃～-45℃で攪拌した後、テトラヒドロフラン(15mL)に溶解したピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-エチルエステル(1.33g)を添加する。1時間をかけて、反応混合物を室温に加温する。氷冷水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出する。混合抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ精製し(シクロヘキサン/酢酸エチル75:25 60:40)、標題化合物を得る。LC(方法3): t_R = 1.43分; 質量分析(ESI⁺): m/z = 417, 419 [M + H]⁺.

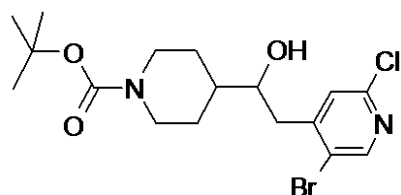
20

【0071】

中間体8

4 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化42】



30

水素化ホウ素ナトリウム(240mg)を、氷で冷却されたテトラヒドロフラン(40mL)及び水(10mL)の混合物中の4-[2-(5-ブロモ-2-クロロ-ピリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.65g)の溶液に、添加する。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌する。2Nクエン酸水溶液を混合物に加え、酢酸エチルで抽出する。混合抽出部をNaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ精製し(シクロヘキサン/酢酸エチル65:35)、標題化合物を得る。LC(方法3): t_R = 1.48分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 419, 421 [M + H]⁺.

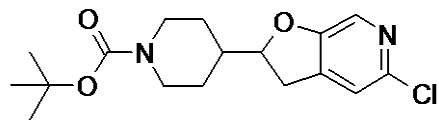
40

【0072】

中間体9

4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 4 3】



トルエン (1 5 0 m L) 中、 4 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イ
ル) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエス
テル (1 1 . 6 0 g)、酢酸パラジウム (5 0 0 m g)、2 - (ジ - *tert* - ブチルホス
フィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチルのラセミ体 (1 . 0 0 g)、及び炭酸セシウム (1 4 .
0 0 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、5 時間、オイルバスで 1 1 0 ° に加熱する。室
温に冷却した後、酢酸エチル及び水を加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S
O₄で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ精製し (シク
ロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 : 3 0 → 5 0 : 5 0)、標題化合物を得る。L C (方法 3)
: $t_R = 1 . 4 4$ 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : $m / z = 3 3 9 [M + H]^+$ 。

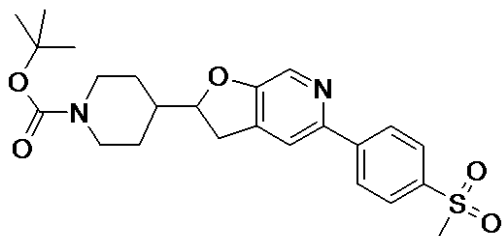
10

【 0 0 7 3 】

中間体 1 0

4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c
] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化 4 4】



20

4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピ
ペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (4 0 0 m g)、4 - (メタンスル
ホニル) フェニルボロン酸 (3 2 1 m g)、Na₂CO₃水溶液 (2 M ; 1 . 6 0 m L)、
及びジオキサン (1 5 m L) の混合物を、アルゴンで 1 0 分間スパージし、P d (P P h
₃)₄ (1 0 0 m g) を加える。得られた混合物を、転化が完了するまで、マイクロウェ
ブオーブンで 1 5 0 ° に加熱する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有
機層を M g SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させる。残渣をシリカゲルによりクロマトグラフ
精製し (シクロヘキサン / 酢酸エチル 4 0 : 6 0 → 2 0 : 8 0)、標題化合物を得る。L
C (方法 3) : $t_R = 1 . 3 2$ 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : $m / z = 4 5 9 [M + H]^+$ 。

30

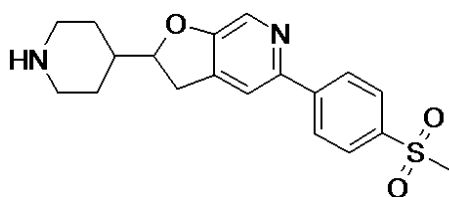
【 0 0 7 4 】

中間体 1 1

5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒド
ロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

40

【化 4 5】



ジクロロメタン (3 m L) 中、 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 ,
3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸
tert - ブチルエステル (1 9 0 m g) 及びトリフルオロ酢酸 (0 . 4 0 m L) の混合

50

物を、室温で2時間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、 Na_2CO_3 水溶液で洗浄する。水層をジクロロメタンで抽出し、混合有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮する。LC(方法3): $t_R = 0.62$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 359$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

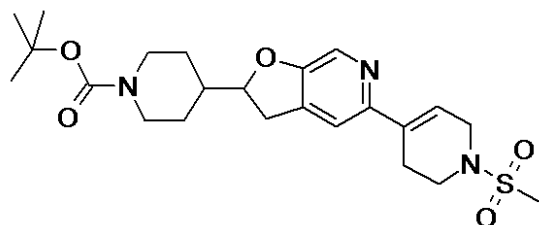
【0075】

中間体12

4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化46】

10



標題化合物を、4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、及び1 - メタンスルホニル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジンから、中間体10について記載したと同様の手順に従って調製する。LC(方法3): $t_R = 1.12$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 464$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

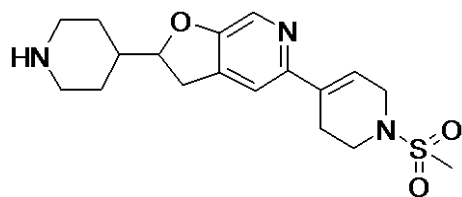
20

【0076】

中間体13

5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

【化47】



30

標題化合物を、4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、中間体11について記載したと同様の手順に従って調製する。LC(方法3): $t_R = 0.44$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 364$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

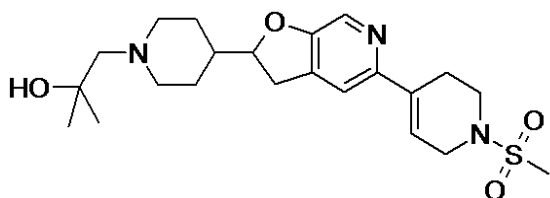
【0077】

中間体14

1 - { 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

40

【化 4 8】



標題化合物を、5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジンから、中間体 6 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 3) : $t_R = 0.50$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 436 [M + H]^+$ 。

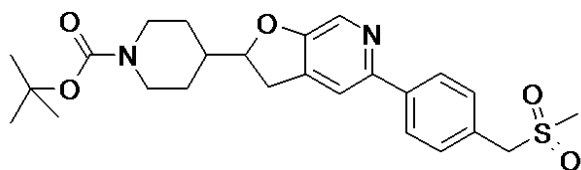
10

【 0 0 7 8 】

中間体 1 5

4 - [5 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 4 9】



20

標題化合物を、4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル及び 4 - (メタンスルホニルメチル) フェニル硼酸から、中間体 1 0 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.55$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 473 [M + H]^+$ 。

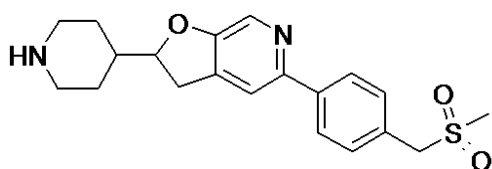
【 0 0 7 9 】

中間体 1 6

5 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

30

【化 5 0】



標題化合物を、4 - [5 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、中間体 1 1 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 0.73$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 373 [M + H]^+$ 。

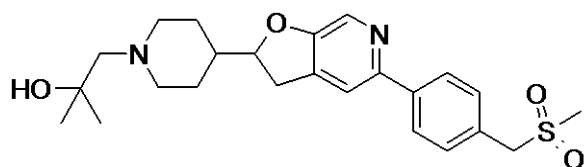
40

【 0 0 8 0 】

中間体 1 7

1 - { 4 - [5 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化 5 1】



標題化合物を、5 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジンから、中間体 6 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 0.79$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 445 [M+H]^+$ 。

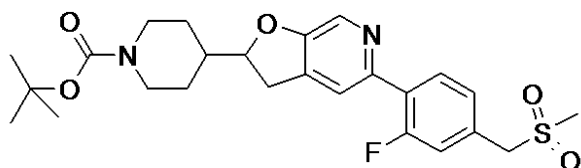
10

【 0 0 8 1】

中間体 1 8

4 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

【化 5 2】



20

標題化合物を、4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルおよび 2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロランから、中間体 1 0 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.61$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 491 [M+H]^+$ 。

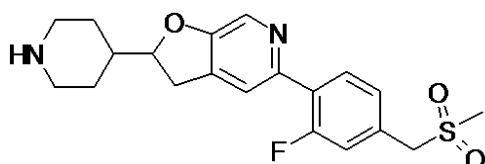
【 0 0 8 2】

中間体 1 9

5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

30

【化 5 3】



標題化合物を、4 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルから、中間体 1 1 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 0.78$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 391 [M+H]^+$ 。

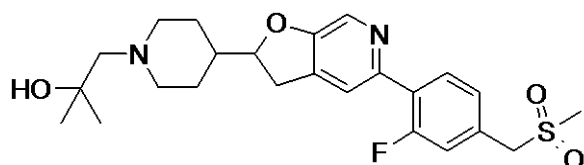
40

【 0 0 8 3】

中間体 2 0

1 - { 4 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化 5 4】



標題化合物を、5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジンから、中間体 6 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 0.85$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 463 [M+H]^+$ 。

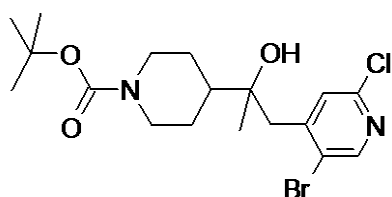
10

【 0 0 8 4 】

中間体 2 1

4 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 5 5】



20

4 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - アセチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (9.80 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を、氷により冷却したメチルマグネシウムブロミド溶液 (1.4 M、トルエン / テトラヒドロフラン中、75 : 25 , 74 mL) に滴下により添加する。反応混合物を、冷却浴中で 30 分、次いで室温で 1 時間、攪拌する。混合物を、 NH_4Cl 水溶液に投入し、酢酸エチルで抽出する。混合抽出物を、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。まだ残渣がかなりの量の出発物質を含んでいるため、トルエンを用いて共沸乾燥させ、上記の手順を再度行う。粗生成物を、分取 HPLC (カラム : Waters X - Bridge C18 ; 移動相 : 水 + 0.125 % NH_4OH / メタノール 90 : 10 100 : 0) で精製し、標題化合物を得る。LC (方法 4) : $t_R = 1.33$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 433, 435 [M+H]^+$ 。

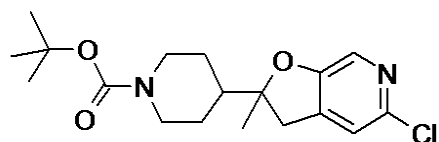
30

【 0 0 8 5 】

中間体 2 2

4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 5 6】



40

標題化合物を、4 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、中間体 9 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 4) : $t_R = 1.29$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 353 [M+H]^+$ 。

【 0 0 8 6 】

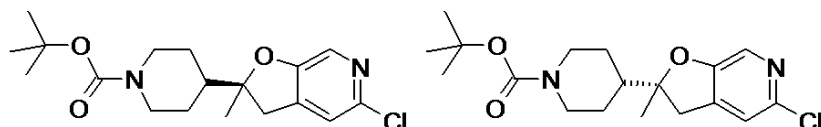
中間体 2 3 及び 2 4

(S) - 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル及び

50

(R) - 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化57】



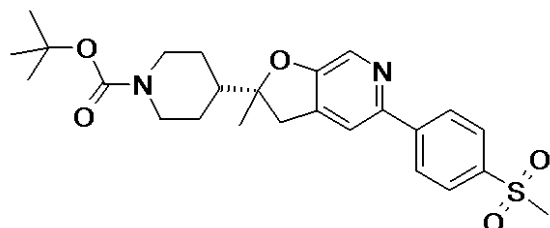
標題化合物を、ラセミ体中間化合物22のキラルSFC分離成分によって得る(カラム: Daicel IC, 250 x 20 mm; 移動相: 0.2% ジエチルアミン含有メタノール/sc-二酸化炭素 25:75; 流速60 ml/分)。中間体23及び24の立体中心の構造は、中間体23の誘導体(S)-2-[1-(5-プロモ-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン(中間体23におけるピペリジンNを酸誘起により遊離させ、続いて5-プロモ-2-クロロ-ピリミジンにより誘導体化して得られる)の結晶構造をX線解析することにより、明確に決定された; キラル相SFC上の保持時間(Daicel IC, 250 x 4.6 mm; 移動相: 0.2% ジエチルアミン含有メタノール/sc-二酸化炭素 25:75; 流速4 ml/min): 中間体23: $t_R = 3.77$ 分; 中間体24: $t_R = 4.42$ 分。

【0087】

中間体25

(R) - 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化58】



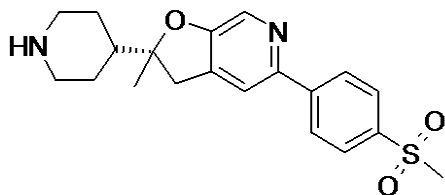
標題化合物を、(S)-4-(5-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert - ブチルエステルおよび4-(メタンスルホニル)フェニルボロン酸から、中間体10について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC(方法4): $t_R = 1.19$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 473 [M + H]^+$ 。

【0088】

中間体26

(R) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - c]ピリジン

【化59】



標題化合物を、(S)-4-[5-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-ピペリジン-1-カル

10

20

30

40

50

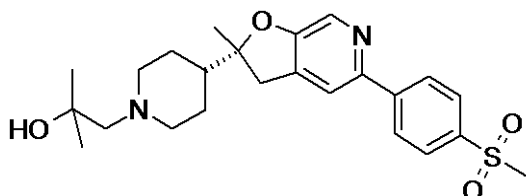
ボン酸 *tert*-ブチルエステルから、中間体 11 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 4) : $t_R = 0.63$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 373 [M+H]^+$ 。

【0089】

中間体 27

(R) - 1 - { 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化 60】



10

標題化合物を、(S) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジンから、中間体 6 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 4) : $t_R = 0.67$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 445 [M+H]^+$ 。

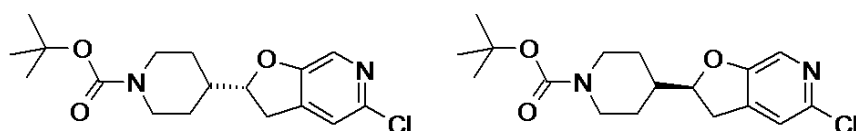
【0090】

中間体 28 及び 29

(R) - 4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステルおよび

(S) - 4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

【化 61】



30

標題化合物を、ラセミ体中間化合物 9 のキラル SFC 分離成分によって得る (カラム : Daicel IC, 250 x 20 mm ; 移動相 : 0.2% ジエチルアミン含有エタノール / sc - 二酸化炭素 25 : 75 ; 流速 50 ml / 分)。中間体 28 及び 29 の立体中心の構造は、中間体 29 の結晶構造の X 線解析により、明確に決定された ; キラル SFC 上の保持時間 (Daicel IC, 250 x 4.6 mm ; 移動相 : 0.2% ジエチルアミン含有エタノール / sc 二酸化炭素 25 : 75 ; 流速 4 ml / min) : 中間体 28 : $t_R = 1.64$ 分 ; 中間体 29 : $t_R = 1.91$ 分。

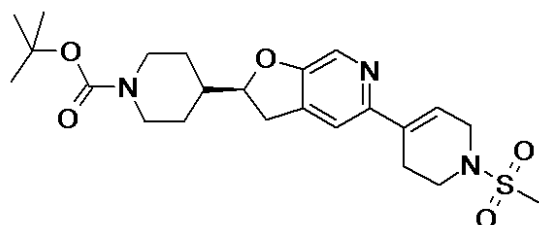
【0091】

中間体 30

(S) - 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

40

【化 6 2】



標題化合物を、(S)-4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルおよび1-メタンスルホニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンから、中間体10について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC(方法3): $t_R = 1.10$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 464 [M+H]^+$ 。

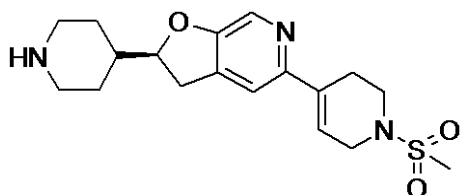
10

【0092】

中間体31

(S)-5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン

【化 6 3】



20

標題化合物を、(S)-4-[5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから、中間体11について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC(方法3): $t_R = 0.44$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 364 [M+H]^+$ 。

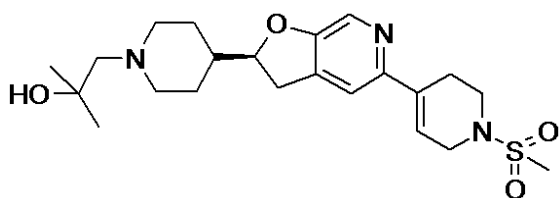
30

【0093】

中間体32

(S)-1-{4-[5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール

【化 6 4】



40

標題化合物を、(S)-5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジンから、中間体6について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC(方法3): $t_R = 0.50$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 436 [M+H]^+$ 。

【0094】

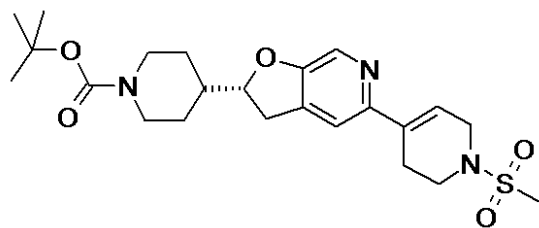
中間体33

(R)-4-[5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン

50

- 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化 6 5】



10

標題化合物を、(R) - 4 - (5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルおよび 1 - メタンスルホニル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジンから、中間体 10 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 3) : $t_R = 1.10$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 464 [M+H]^+$ 。

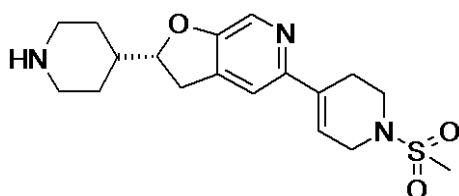
【 0 0 9 5 】

中間体 3 4

(R) - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン

20

【化 6 6】



標題化合物を、(R) - 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから、中間体 11 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 3) : $t_R = 0.44$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 364 [M+H]^+$ 。

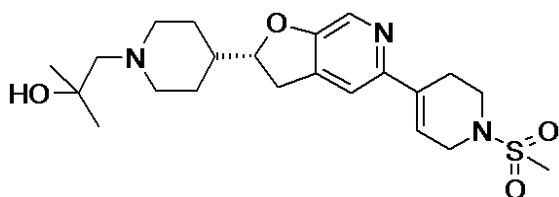
30

【 0 0 9 6 】

中間体 3 5

(R) - 1 - { 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化 6 7】



40

標題化合物を、(R) - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジンから、中間体 6 について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 3) : $t_R = 0.50$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 436 [M+H]^+$ 。

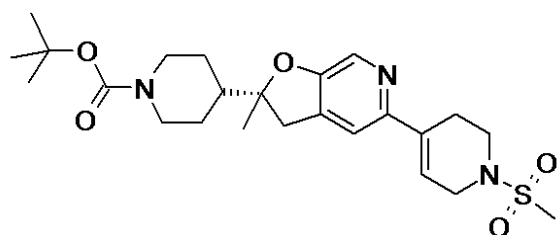
【 0 0 9 7 】

50

中間体 3 6

(R) - 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン
- 4 - イル) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル
] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 6 8】



10

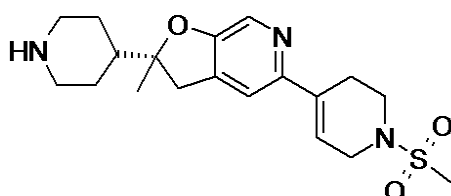
標題化合物を、(S)-4-(5-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび1-メタンスルホニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジンから、中間体10について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC(方法4): $t_R = 1.02$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 478 [M+H]^+$ 。

【 0 0 9 8 】

中間体 37

(R) - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

【化 6 9】



30

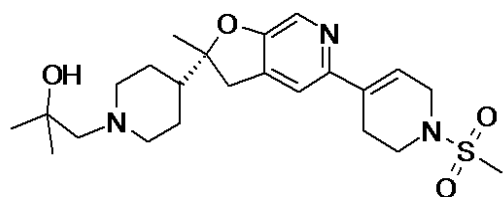
標題化合物を、(S)-4-[5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから、中間体11について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC(方法4): $t_R = 0.48$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 378 [M+H]^+$ 。

【 0 0 9 9 】

中間体 38

(R) - 1 - { 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

【化 7 0】



40

標題化合物を、(S)-5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-
-ピリジン-4-イル)-2-メチル-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-
フロ[2,3-c]ピリジンから、中間体6について記載したのと同様の手順に従って調

50

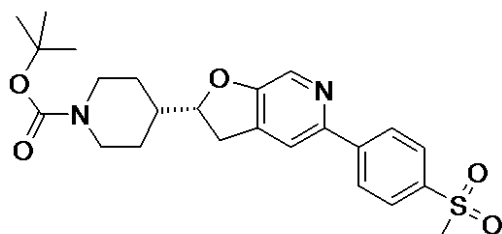
製する。LC (方法4) : $t_R = 0.55$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 450$ [M + H]⁺。

【0100】

中間体39

(R) - 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化71】



10

標題化合物を、(R) - 4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル及び 4 - (メタンスルホニル) フェニル硼酸から、中間体10について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法1) : $t_R = 1.68$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 459$ [M + H]⁺。

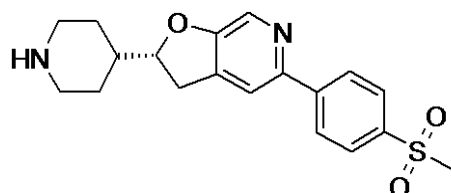
20

【0101】

中間体40

(R) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

【化72】



30

標題化合物を、(R) - 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、中間体11について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC (方法1) : $t_R = 0.90$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 359$ [M + H]⁺。

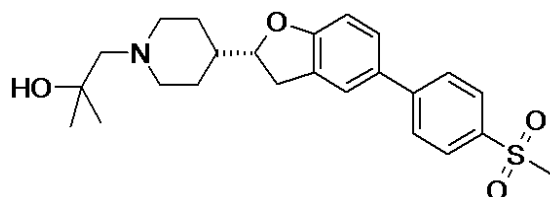
【0102】

中間体41

(R) - 1 - { 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

40

【化73】



標題化合物を、(R) - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ -

50

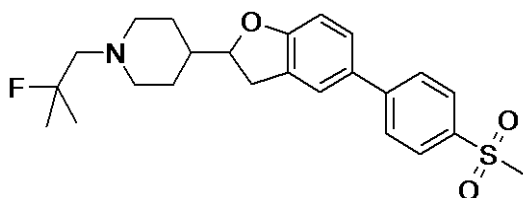
フロ[2,3-c]ピリジンから、中間体6について記載したのと同様の手順に従って調製する。LC(方法1): $t_R = 0.91$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 431 [M+H]^+$ 。

【0103】

実施例1

1-(2-フルオロ-2-メチル-プロピル)-4-[5-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-ピペリジン

【化74】



10

[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]硫黄トリフルオリドのトルエン溶液(50%; 162 μ L)を、1-{4-[5-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール(100 mg)のジクロロメタン(2 mL)氷冷却溶液に加え、得られた混合物を16時間攪拌する。反応混合物をメタノールで希釈し、減圧下で濃縮する。残渣をHPLCで精製し、標題化合物を得る。LC(方法1): $t_R = 1.17$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 432 [M+H]^+$ 。

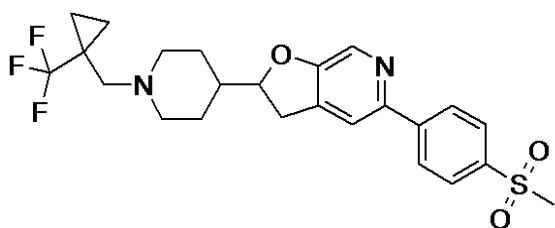
20

【0104】

実施例2

5-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-{1-[(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)メチル]-ピペリジン-4-イル}-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン

【化75】



30

5-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン(435 mg)、メタンスルホン酸(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)メチルエステル(700 mg)、炭酸カリウム(850 mg)、及びヨウ化カリウム(100 mg)の混合物を、N-メチル-2-ピロリドン(8 mL)中、100℃で4時間、その後室温で終夜、攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノールで粉碎し、濾過する。濾過液を減圧下で濃縮し、残渣をHPLCで精製し、標題化合物を得る。LC(方法1): $t_R = 1.09$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 481 [M+H]^+$ 。

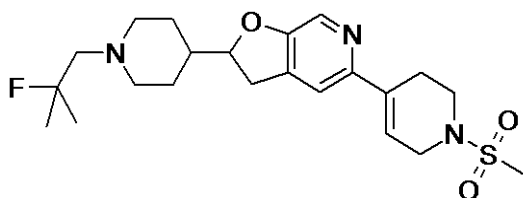
40

【0105】

実施例3

2-[1-(2-フルオロ-2-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン

【化 76】



標題化合物を、1 - { 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールから、実施例 1 につ

10

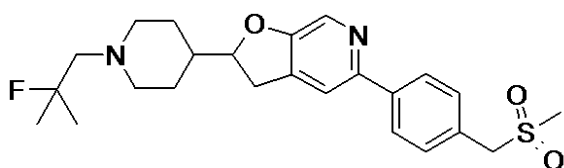
いて記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 3) : $t_R = 0.62$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 438$ [M + H]⁺。

【0106】

実施例 4

2 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - 5 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

【化 77】



20

標題化合物を、1 - { 4 - [5 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールから実施例 1 について記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 0.86$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 447$ [M + H]⁺。

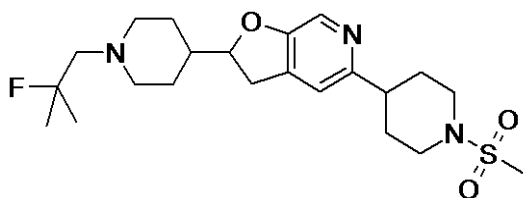
【0107】

実施例 5

2 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - 5 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

30

【化 78】



40

2 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン (50 mg) 及び 10 % パラジウム担持炭素 (15 mg) の混合物を、メタノール (5 mL) 中、水素雰囲気下 (3.5 bar) 、室温で振とうする。触媒を濾別し、濾過液を減圧下で濃縮する。残渣をジエチルエーテルで粉砕し、濾別し、乾燥し、標題化合物を得る。LC (方法 3) : $t_R = 0.58$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 440$ [M + H]⁺。

【0108】

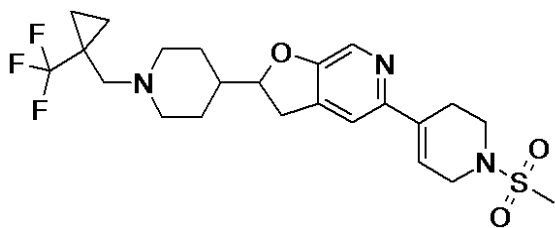
実施例 6

5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) -

50

2 - { 1 - [(1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチル] ピペリジン - 4 - イ
ル } - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

【化 7 9】



10

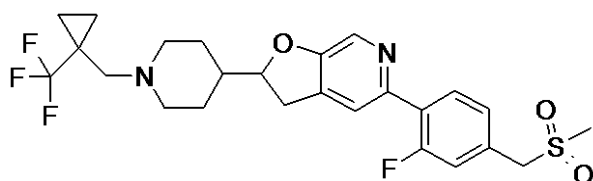
標題化合物を、5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジ
ン - 4 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピ
リジン及びメタンスルホン酸 (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチルエス
テルから、実施例 2 について記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 3)
: $t_R = 0.67$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 486 [M+H]^+$ 。

【 0 1 0 9 】

実施例 7

5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 - { 1 - [(1 - ト
リフルオロメチル - シクロプロピル) メチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 2 , 3 - ジヒ
ドロフロ [2 , 3 - c] ピリジン

【化 8 0】



20

標題化合物を、5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 -
ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン及びメタンスル
ホン酸 (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチルエステルから、実施例 2 に
ついて記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.01$ 分 ;
質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 513 [M+H]^+$ 。

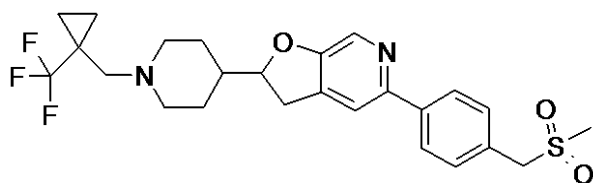
30

【 0 1 1 0 】

実施例 8

5 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 - { 1 - [(1 - トリフルオロメ
チル - シクロプロピル) メチル] ピペリジン - 4 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3
- c] ピリジン

【化 8 1】



40

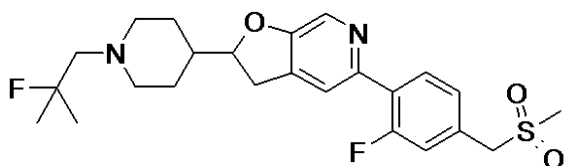
標題化合物を、5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル
- 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン及びメタンスルホン酸 (1 - トリフル
オロメチル - シクロプロピル) メチルエステルから、実施例 2 について記載されたのと同
様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 0.95$ 分 ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 495 [M+H]^+$ 。

【 0 1 1 1 】

50

実施例 9

5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェニル) - 2 - [1 - (2 - フル
 オロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2
 , 3 - c] ピリジン
 【化 8 2】

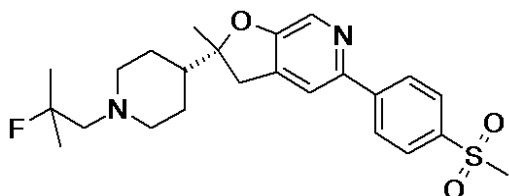


標題化合物を、1 - { 4 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルメチル - フェ
 ニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1
 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールから、実施例 1 について記載されたのと同
 様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 0.96$ 分 ; 質量スペクトル (ES
 I^+) : $m/z = 465 [M+H]^+$ 。

【 0 1 1 2 】

実施例 10

(R) - 2 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル]
 - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2
 , 3 - c] ピリジン
 【化 8 3】

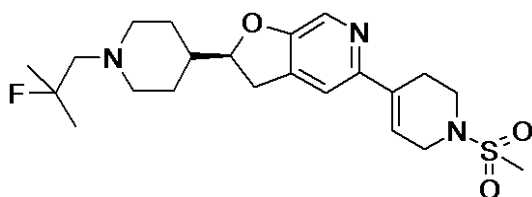


標題化合物を、(S) - 1 - { 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 -
 メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1
 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールから、実施例 1 について記載されたのと同
 様の手順に従って調製する。LC (方法 4) : $t_R = 0.73$ 分 ; 質量スペクトル (ES
 I^+) : $m/z = 447 [M+H]^+$ 。

【 0 1 1 3 】

実施例 11

(S) - 2 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル]
 - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル)
 - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン
 【化 8 4】

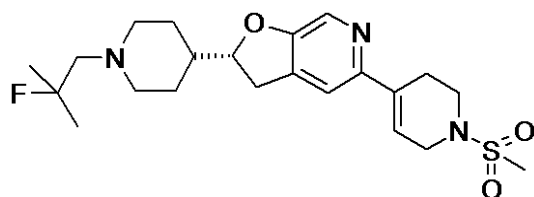


標題化合物を、(S) - 1 - { 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 -
 テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン
 - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールから、実施
 例 1 について記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 3) : $t_R = 0.$
 62 分 ; 質量スペクトル (ES I^+) : $m/z = 438 [M+H]^+$ 。

【 0 1 1 4 】

実施例 12

(R) - 2 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル]
 - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル)
 - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン
 【化 8 5】



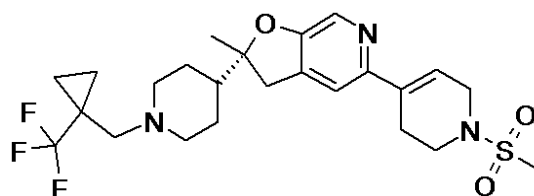
10

標題化合物を、(R) - 1 - { 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールから、実施例 1 について記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 3) : $t_R = 0.62$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 438 [M+H]^+$ 。

【0115】

実施例 13

(R) - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 - { 1 - [(1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン
 【化 8 6】



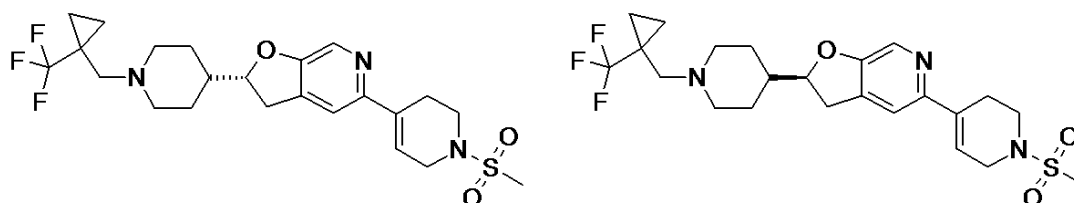
標題化合物を、(S) - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン及びメタンスルホン酸 (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチルエステルから、実施例 2 について記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 4) : $t_R = 0.64$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 500 [M+H]^+$ 。

30

【0116】

実施例 14 及び 15

(R) - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - { 1 - [(1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン、及び
 (S) - 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - { 1 - [(1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン
 【化 8 7】



標題化合物を、ラセミ体実施例 6 のキラル分離成分によって得る (カラム : Daice

50

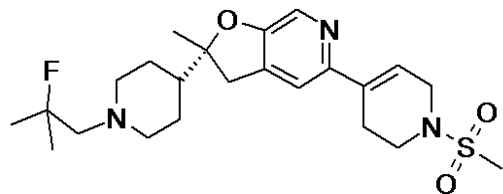
1 O J H , 2 5 0 × 2 0 m m ; 移動相 : 0 . 2 % ジエチルアミン含有メタノール / s c
二酸化炭素 2 0 : 8 0 ; 流速 1 0 m l / 分) 。 キラル相 S F C 上の保持時間 (D a i c e l
e l O J H , 2 5 0 × 4 . 6 m m ; 移動相 : 0 . 2 % ジエチルアミン含有メタノール /
s c 二酸化炭素 2 5 : 7 5 ; 流速 4 m l / 分) : 実施例 1 4 : $t_R = 2 . 7 0$ 分 ; 実施
例 1 5 : $t_R = 3 . 4 7$ 分。

【 0 1 1 7 】

実施例 1 6

(R) - 2 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル]
- 5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル)
- 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

【 化 8 8 】



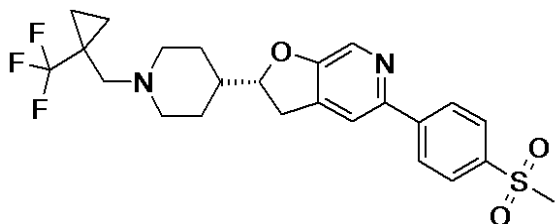
標題化合物を、(S) - 1 - { 4 - [5 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 -
テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 -
c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールから、実施例 1 について記載されたのと同様の手順に従って調製する。L C (方法 4)
: $t_R = 0 . 5 8$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : $m / z = 4 5 2 [M + H] ^ +$ 。

【 0 1 1 8 】

実施例 1 7

(R) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - { 1 - [(1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

【 化 8 9 】



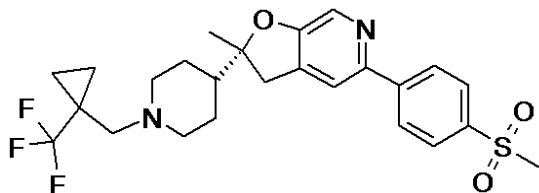
標題化合物を、(R) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - ピペリジン -
4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジンおよびメタンスルホン酸 (1
- トリフルオロメチル - シクロプロピル) メチルエステルから、実施例 2 について記載さ
れたのと同様の手順に従って調製する。L C (方法 1) : $t_R = 1 . 0 9$ 分 ; 質量スベ
クトル (E S I ⁺) : $m / z = 4 8 1 [M + H] ^ +$ 。

【 0 1 1 9 】

実施例 1 8

(R) - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - 2 - { 1 - [(1 - ト
リフルオロメチル - シクロプロピル) メチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 2 , 3 - ジヒ
ドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン

【化 9 0】



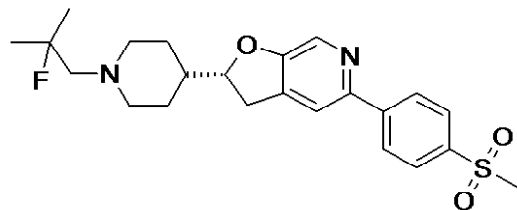
標題化合物を、(S)-5-(4-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジンおよびメタンスルホン酸(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)メチルエステルから、実施例2について記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC(方法4): $t_R = 0.79$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 495 [M+H]^+$ 。

【0120】

実施例19

(R)-2-[1-(2-フルオロ-2-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-5-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン

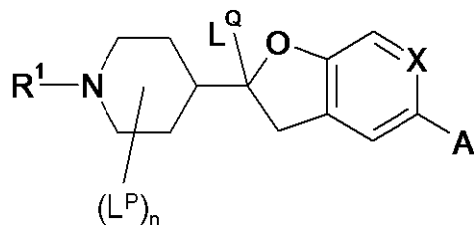
【化 9 1】



標題化合物を、(S)-1-{4-[5-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オールから、実施例1について記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC(方法1): $t_R = 1.02$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 433 [M+H]^+$ 。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕式Iの化合物、その互変異性体および立体異性体、又はその塩。



(式中、

R^1 は、 C_{3-6} -シクロアルキル- CH_2 -及び直鎖状又は分岐状 C_{1-5} -アルキルからなる群 R^1-G1 から選択され、ここで、 C_{3-6} -シクロアルキル及び C_{1-5} -アルキル基は、1以上のF原子及び/又は1つの CF_3 基により置換されていてもよく、アルキル基は、2位以降で置換されていてもよく、

Aは、Nで C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2$ -により置換された1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル環、Nで C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2$ -により置換されたピペリジン-4-イル環、及び基Tにより置換され、F及び CH_3 から独立して選択される1又は2個の基により更に置換されてもよいフェニル環からなる群A-G1から選択され;

Tは、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NO_2 、 C_{1-6} -アルキル-、 C_{1-6} -アルケニル-、 C_{1-6} -アルキニル-、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、 C_{1-6} -アルキル-S-、 $HO-C(=O)-$ 、 C_{1-6} -アルキル

- O - C (= O) - 、 C₁₋₄ - アルキル - C (= O) - 、 C₃₋₆ シクロアルキル - C (= O) - 、 C₁₋₄ - アルキル - S (= O) - 、 C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ - 、 R^{NT1} R^{NT2} N - 、 R^{NT1} R^{NT2} N - C (= O) - 、 R^{NT1} R^{NT2} N - S (= O)₂ - 、 R^{NT1} R^{NT2} N - C (= O) - (R^N) N - 、 ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - O - 、 アリール、アリール - O - 、ヘテロアリール及びヘテロアリール - O - からなる群 T - G 1 から選択され、
 [ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、C1、CN、OH、C₁₋₃ - アルキル、C₃₋₆ - シクロアルキル、C₁₋₃ - アルキル - O - 、 R^{NT1} R^{NT2} N - 、 R^{NT1} R^{NT2} N - C (= O) - 、 C₁₋₄ - アルキル - S (= O) - 、 C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ - 、 R^{NT1} R^{NT2} N - S (= O)₂ - 、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから互いに独立に選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよく、

10

アリールは、フェニル又はナフチルを表し、

ヘテロアリールは、N、O 及び S から互いに独立して選択される、1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族環であり、ここで、NH 基中の 1 つ以上の H 原子は、R^Nによって置き換えられてもよく、

ヘテロシクリルは、1 又は 2 個の - CH₂ - 基が互いに独立に NR^N、O、- C (= O) - 、S、- S (= O) - 又は - S (= O)₂ - により置き換えられ、かつ / 又は、- C H - 基が N によって置き換えられた、4 ~ 7 員の不飽和または飽和の炭素環であり、

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、L^Aから互いに独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、]

20

R^Nは、互いに独立して、H、C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルキル - C (= O) - 、および C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ - からなる群 R^N - G 1 から選択され、

R^{NT1}は、H、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₁₋₆ - アルキル - C (= O) - 、C₁₋₆ - アルキル - S (= O)₂、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群 R^{NT1} - G 1 から選択され、

[ここで、各アルキル及びシクロアルキル基は、F、OH、CN、C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルキル - O - 、R^N₂N、C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ - 、C₃₋₆ - シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される、1 以上の置換基によって置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、F、C₁₋₄ - アルキル、R^N₂N、OH および C₁₋₄ - アルキル - O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよく、

30

ヘテロシクリルは、1 個又は 2 個の - CH₂ - 基が、互いに独立に、NR^N、O、C (= O)、S、S (= O) 又は S (= O)₂ により置き換えられた、C₄₋₇ シクロアルキル環であり、

アリールは、フェニル又はナフチルであり、

ヘテロアリールは、N、O 及び S から互いに独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含む、5 または 6 員の芳香族環であり、ここで、1 つ以上の NH 基中の H 原子は、R^Nで置き換えられていてもよく、

アリールおよびヘテロアリールは、1 つ以上の置換基 L^Aで置換されていてもよく、]

40

R^{NT2}は、H 及び C₁₋₆ - アルキルからなる群 R^{NT2} - G 1 から選択され、又は、

R^{NT1} 及び R^{NT2}は、結合することにより、C₃₋₅ アルキレン基からなる群 R^{NT1} R^{NT2} - G 1 から選択される 1 つの基を形成し、ここで、1 個又は 2 個の - CH₂ - 基は互いに独立に NR^N、O、C (= O)、S、S (= O) 又は S (= O)₂ により置き換えられ、F、C₁₋₄ - アルキル、(R^N)₂N、OH 及び C₁₋₄ - アルキル - O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく、

L^Aは、F、C1、Br、CN、OH、NO₂、C₁₋₄ - アルキル - 、C₁₋₄ - アルキル - O - 、(R^N)₂N - C (= O)、(R^N)₂N - 、及び C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ - からなる群 L^A - G 1 から選択され、ここで、各アルキル基は、F、C1、CN、OH 及び C₁₋₃ - アルキル - O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基により置換されてい

50

てもよく；

L^P は、F 及び C_{1-3} -アルキルからなる群 L^P -G 1 から選択され、ここで、アルキル基は、1 個以上の F 原子により置換されていてもよく；

L^Q は、H 及び C_{1-3} -アルキルからなる群 L^Q -G 1 から選択され；

X は、C H 及び N からなる群 X-G 1 から選択され；

n は、0、1、2、3 及び 4 から選択される整数である）

〔2〕 R^1 が、2-フルオロ-2-メチル-プロピル又は（1-トリフルオロメチル-シクロプロピル）-メチルである

前記〔1〕に記載された化合物。

〔3〕 A が、



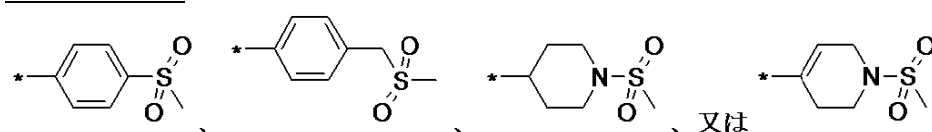
10

であり、

式中、フェニル基は、F 及び CH_3 から独立して選択される 1 又は 2 個の基により更に置換されていてもよく、T は、前記〔1〕に定義された通りである

前記〔1〕又は〔2〕に記載された化合物。

〔4〕 A が、



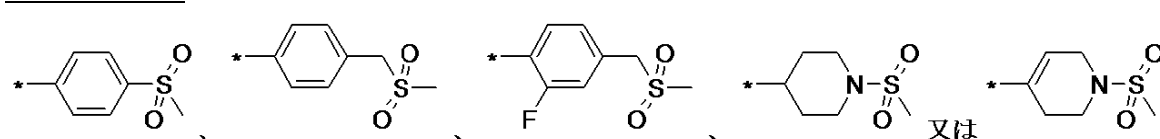
20

であり、

式中、フェニル基が、F 及び CH_3 から独立して選択される 1 又は 2 個の基により置換されていてもよい

前記〔1〕又は〔2〕に記載された化合物。

〔5〕 A が、



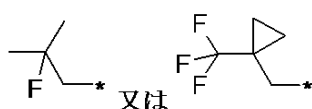
30

である

前記〔1〕又は〔2〕に記載された化合物。

〔6〕 X が N であり、

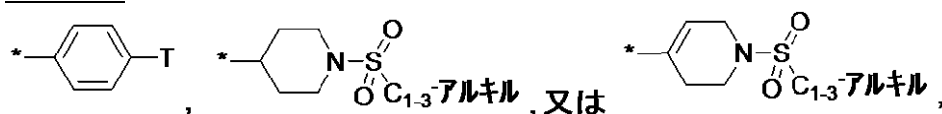
R^1 が、



40

であり；

A が、



であり、

式中、フェニル基が、F 及び CH_3 から独立して選択される 1 又は 2 個の基により更に置換されていてもよく；

T が、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂- CH_2 -又は C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-

50

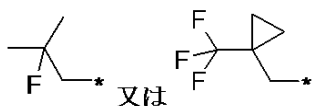
であり；

$\overline{L^Q}$ が、H又は CH_3 であり；

n が 0 である

前記〔１〕に記載された化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

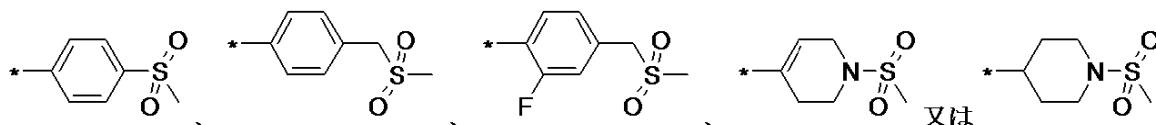
(7) X が N であり ;

 R^1 が、

10

であり；

A が、



であり；

L^Q がH又は CH_3 であり；

n が 0 である ;

前記〔 6 〕に記載された化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

20

〔 8 〕 前記〔 1 〕乃至〔 7 〕のいずれかに記載された化合物の薬学的に許容可能な塩。

〔 9 〕前記〔 1 〕乃至〔 7 〕のいずれかに記載された 1 以上の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、1 以上の不活性担体及び / 又は希釈剤を共に含んでもよい、医薬組成物。

〔 1 0 〕 薬学的に有効な量の前記〔 1 〕乃至〔 7 〕のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを特徴とする、それを必要とする患者における G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化を媒介した、疾患または症状の治療方法。

〔 １ １ 〕 糖尿病、肥満症又は脂質異常症の治療方法において使用するための、前記〔 １ 〕乃至〔 ７ 〕のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

30

〔 １ ２ 〕 糖尿病、肥満症又は脂質異常症を治療するための医薬を調製するための、前記〔 １ 〕乃至〔 ７ 〕のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔 1 3 〕前記〔 1 〕乃至〔 7 〕のいずれかに記載された 1 以上の化合物又はその 1 以上の薬学的に許容可能な塩、及び、1 以上の追加治療剤を含有し、1 以上の不活性担体及び / 又は希釈剤を共に含んでもよい、医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
			A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100193493
弁理士 藤原 健史

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72)発明者 エックハルト マティアス
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72)発明者 ラングコップ エルケ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2011/140161(WO, A1)
国際公開第2009/150144(WO, A1)
国際公開第2010/103333(WO, A1)
特表2010-512334(JP, A)
特表2010-501629(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
C 0 7 D 4 8 7 / 0 0 - 4 9 1 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
A 6 1 K 4 5 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)