

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5715127号  
(P5715127)

(45) 発行日 平成27年5月7日 (2015.5.7)

(24) 登録日 平成27年3月20日 (2015.3.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/96 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C O 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C O 7 D 211/96 C S P

A 6 1 K 31/4545

C O 7 D 401/14

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 45/00

請求項の数 12 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-520691 (P2012-520691)  
 (86) (22) 出願日 平成22年7月12日 (2010.7.12)  
 (65) 公表番号 特表2012-533546 (P2012-533546A)  
 (43) 公表日 平成24年12月27日 (2012.12.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/041645  
 (87) 国際公開番号 W02011/008663  
 (87) 国際公開日 平成23年1月20日 (2011.1.20)  
 審査請求日 平成25年6月20日 (2013.6.20)  
 (31) 優先権主張番号 09382114.8  
 (32) 優先日 平成21年7月15日 (2009.7.15)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 61/245, 445  
 (32) 優先日 平成21年9月24日 (2009.9.24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594197872  
 イーライ リリー アンド カンパニー  
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462  
 85 インディアナポリス リリー コー  
 ポレイト センター (番地なし)  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100138900  
 弁理士 新田 昌宏  
 (74) 代理人 100162684  
 弁理士 呉 英燦  
 (74) 代理人 100176474  
 弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

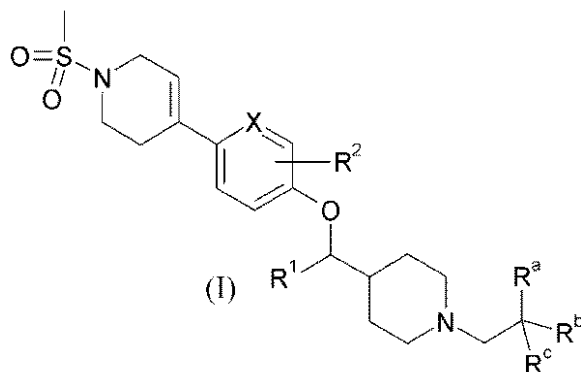
(54) 【発明の名称】 G P R 1 1 9 アゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式

【化 1】



(式中、

X は、N および C H から選択され、

R<sup>a</sup> は、F および C F<sub>3</sub> から選択され、R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は、F およびメチルから独立して選択されるか、もしくは結合して C<sub>3</sub>

-5 シクロアルキル環を形成し、

$R^1$  は、Hおよびメチルから選択され、  
 $R^2$  は、HおよびFから選択される )  
 の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

$R^b$  および  $R^c$  は、Fおよびメチルから独立して選択されるか、もしくは結合して  $C_3$  シクロアルキルを形成する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

$R^b$  および  $R^c$  は、メチルであるか、もしくは結合して  $C_3$  シクロアルキルを形成する、請求項 1 もしくは 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

10

【請求項 4】

$R^a$  は、 $CF_3$  である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

$R^2$  は、Hである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

5 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ] - 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル、および 1 - メタンスルホニル - 4 - { 4 - [ 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 - イルメトキシ ] - フェニル } - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジンから選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

20

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物。

【請求項 8】

1 つ以上の他の治療成分をさらに含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

シタグリブチンがさらなる治療成分である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、治療に使用するための医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、糖尿病または肥満の治療に使用するための医薬組成物。

【請求項 12】

II 型糖尿病の治療に使用するための請求項 11 に記載の 医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は GPR119 アゴニストに関する。

【背景技術】

【0002】

GPR119 は、ヒトにおいて、大部分は膵臓 ( 細胞 ) および腸組織 ( 腸内分泌細胞 ) に限定されている G タンパク質共役受容体であり、SNORF25、RUP3、GPCR2、19AJ、OSGPR116 およびグルコース依存性インスリン分泌促進受容体を含む、種々の同義語を使用して研究および説明されている。

【0003】

50

G P R 1 1 9 についての薬理学および治療可能性は、最近、概説されており（非特許文献 1）、糖尿病および肥満の治療のための興味のある標的として G P R 1 1 9 を開示している。

【 0 0 0 4 】

多くの G P R 1 1 9 の合成アゴニストは糖尿病および肥満の治療のために開示されており、例えば特許文献 1 に開示されているものがある。抗糖尿病および抗肥満治療としての代替の G P R 1 1 9 アゴニストについての必要性が依然として存在する。

【 0 0 0 5 】

典型的に、経口投与が、抗糖尿病および抗肥満治療についての好ましい投与経路である。良好な経口バイオアベイラビリティを示す化合物について、典型的に、それらの化合物は、吸収を可能にするために十分な水溶解度、および肝臓における最初の移動による分解を最小化するために十分な代謝的安定性を有さなければならない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 6 】

【特許文献 1】国際公開第 0 9 / 0 3 8 9 7 4 号パンフレット

【非特許文献】

【 0 0 0 7 】

【非特許文献 1】Br . J . P h a r m a c o l . 2 0 0 8 , 1 5 3 , S 7 6 - S 8 1

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

式 I の化合物は、インビトロにおいて G P R 1 1 9 のアゴニストであることが見出されている。本発明の特定の化合物は、インビボにおいて G I P 分泌を刺激することが示されている。本発明の特定の化合物は、既存のアゴニストより非常に有効であることを示す。本発明の特定の化合物は、良好な経口バイオアベイラビリティを有する。

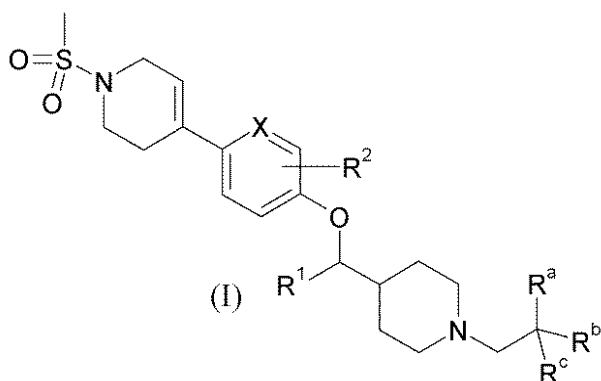
【 0 0 0 9 】

本発明は、糖尿病または肥満、特に I I 型糖尿病の治療または予防における、G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 のアゴニストである式 I の化合物、活性成分としてそれらを含む医薬組成物、およびそれらの使用に関する。

【 0 0 1 0 】

本発明は、式 I

【化 1】



（式中、

X は、N および C H から選択され、

R<sup>a</sup> は、F および C F<sub>3</sub> から選択され、

R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は、F およびメチルから独立して選択されるか、または結合して C<sub>3</sub>-

シクロアルキル環を形成し、

R<sup>1</sup> は、H およびメチルから選択され、

10

20

30

40

5

50

$R^2$  は、HおよびFから選択される)  
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0011】

本発明は、式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な希釈剤もしくは担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明は、治療に使用するための式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。本発明はまた、糖尿病および肥満の治療に使用するための式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。本発明はさらに、糖尿病または肥満の治療に使用するための式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。本発明の別の態様において、糖尿病および肥満を治療するための医薬を製造するための式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の使用を提供する。本発明はさらに、糖尿病または肥満を治療するための医薬を製造するための式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の使用を提供する。

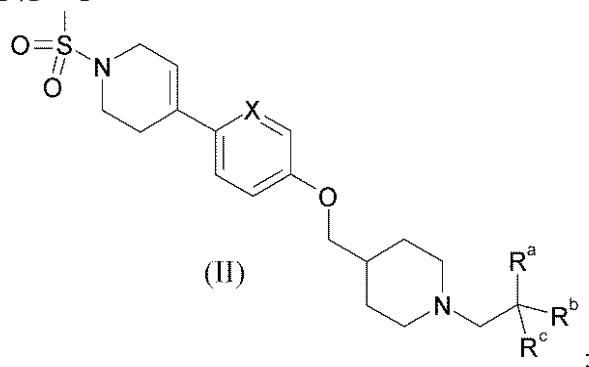
【0013】

本発明はまた、糖尿病および肥満を治療するための方法を提供し、式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の有効量を、それを必要とするヒトまたは動物に投与することを含む。本発明はさらに、糖尿病または肥満を治療するための方法を提供し、式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の有効量を、それを必要とするヒトまたは動物に投与することを含む。本発明の化合物は、糖尿病または肥満、特にII型糖尿病の治療に使用されることが好ましい。

【0014】

式Iの化合物の好ましい種は、式

【化2】

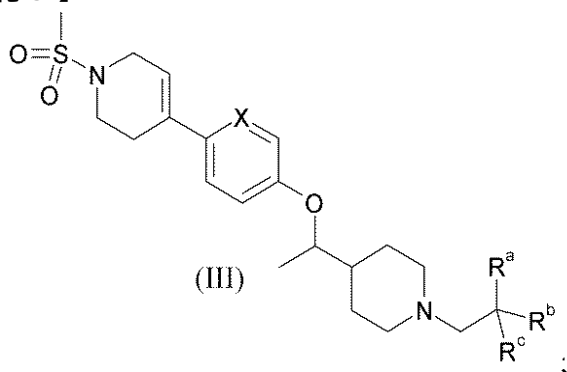


(式中、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、および $R^c$ は本明細書に定義される通りである)  
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0015】

式Iの化合物の好ましい種は、式

【化3】



(式中、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、および $R^c$ は本明細書に定義される通りである)

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0016】

式 I、II または III の化合物の特定のクラスが好ましい。以下に列挙した選択は、このような好ましいクラスを記載する。

- 1) X は N であり、
- 2) X は CH であり、
- 3) R<sup>2</sup> は H であり、
- 4) R<sup>a</sup> は F であり、
- 5) R<sup>a</sup> は CF<sub>3</sub> であり、
- 6) R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は、F およびメチルから独立して選択されるか、または結合して C<sub>3</sub> シクロアルキルを形成し、
- 7) R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は、メチルであるか、または結合して C<sub>3</sub> シクロアルキルを形成し、
- 8) X は N であり、R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は、メチルであるか、または結合して C<sub>3</sub> シクロアルキルを形成し、
- 9) X は CH であり、R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は、メチルであるか、または結合して C<sub>3</sub> シクロアルキルを形成し、
- 10) R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> はメチルであり、R<sup>a</sup> は F であり、
- 11) R<sup>b</sup> および R<sup>c</sup> は結合して C<sub>3</sub> シクロアルキルを形成し、R<sup>a</sup> は CF<sub>3</sub> である。

【0017】

本発明の化合物の各々の薬学的に受容可能な塩は、本明細書の範囲内であると意図される。

【0018】

本発明の好ましい化合物は、5 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ] - 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル、および 1 - メタンスルホニル - 4 - { 4 - [ 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 - イルメトキシ ] - フェニル } - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジンを含む。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書全体にわたって使用される場合、基が、「本明細書に定義される ( defined herein ) 」または「本明細書に定義される ( herein defined ) 」として特定される場合、その基は、最初に現れ、かつ最も広い範囲の定義ならびにその基の特定の定義の各々および全てを包含することが理解されるべきである。

【0020】

上記および本発明の説明全体にわたって使用される場合、他に示されない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

【0021】

本明細書に使用される場合、用語「C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを意味すると考慮される。好ましい C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> シクロアルキル基は、シクロプロピルおよびシクロブチルを含み、別の好ましい基はシクロプロピルである。

【0022】

本明細書に使用される場合、用語「異性体 1」および「異性体 2」は、最終化合物または中間体の特定の鏡像異性体に関し、「異性体 1」は、記載されるクロマトグラフプロセスから溶出する第 1 の化合物に関し、「異性体 2」は第 2 に関する。用語「異性体 1」または「異性体 2」は、最初に中間体に属する場合、その用語は最終化合物まで保たれる。

【0023】

本明細書に使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、生物に対して実質的に非毒性である本発明の化合物の塩をいう。そのような塩およびそれらを調製するための

一般的な方法は当該技術分野において周知である。例えば、P. Stahlら, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); および J. Pharm. Sci. 66, 2-19 (1977) を参照のこと。好ましい薬学的に受容可能な塩には、塩酸塩、メシラートおよびフマレートが含まれ、より好ましい塩は塩酸塩およびメシラートである。

【0024】

本発明の化合物は、好ましくは、種々の経路で投与される医薬組成物として製剤化される。最も好ましくは、そのような組成物は経口投与用である。そのような医薬組成物およびそれらを調製するためのプロセスは当該技術分野において周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaroら, eds., 第19版, Mack Publishing Co., 1995) を参照のこと。好ましい医薬組成物は、0.5 M のリン酸 (100 mg/ml の最大濃度); ヒドロキシエチルセルロース (1% w/v)、ポリソルベート 80 (0.25% v/v)、消泡剤 (0.05% v/v) および脱イオン水 (110 mg/ml の最大濃度); ならびにビタミン E TPGS (コハク酸 d-アルファ-トコフェロールポリエチレングリコール 1000) (10% v/v)、消泡剤 (0.05% v/v) および脱イオン水 (250 mg/ml の最大濃度) からなる群より選択されるビヒクルと混合される本発明の化合物を含む。

【0025】

本発明のさらなる態様において、本発明の化合物は、1つ以上の治療成分と併せて投与される。そのような治療成分は、例えば、メトホルミンまたは DPP IV 阻害剤 (例えばシタグリプチン) を含む。

【0026】

併用投与は、同時、別個または連続投与を含む。

【0027】

糖尿病を治療するための併用投与に関して、本発明の化合物は、メトホルミンと同時、別個または連続して投与されることが好ましい。肥満を治療するための併用投与に関して、本発明の化合物は、シタグリプチンと同時、別個または連続して投与されることが好ましい。

【0028】

以下のスキーム、調製例および実施例は、本発明の実施をより明らかにするために提供する。これらのスキーム、調製例および実施例の工程についての適切な反応条件は当該技術分野において周知であり、溶媒および共試薬の置換を含む、反応条件の適切な修飾は当業者ができる範囲内である。以下の調製例および実施例に示される温度は、他に示されない限り、外部の槽温度に対応する。

【0029】

さらに、当業者は、一部の状況において、部分が導入される順序は重要でないことを理解するだろう。式 I の化合物を生成するのに必要とされる工程の特定の順序は、合成される特定の化合物、出発物質、および置換部分の相対不安定性に依存し、熟練した化学者により十分に理解される。当業者は、全ての置換基が全ての反応条件と適合するとは限らないことを理解するだろう。それらの化合物は、当該技術分野において周知の方法によって合成における都合の良い点で保護または修飾されてもよい。

【0030】

適切な保護基には、T. W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1991 (本明細書以下で「Greene」と称する) に記載されているものが含まれる。Greene は、当業者に使用される適切な保護基を「保護」および「脱保護」するための適切な条件を示している。

【0031】

所望の場合、再結晶またはシリカゲルもしくはアルミナなどの固体支持上でのクロマトグラフィーなどの一般的技術によって、本発明の中間体および最終生成物はさらに精製されてもよい。

【 0 0 3 2 】

本発明の実施例についての化合物名は A u t o N o m 2 0 0 0 を使用して生成する。

【 0 0 3 3 】

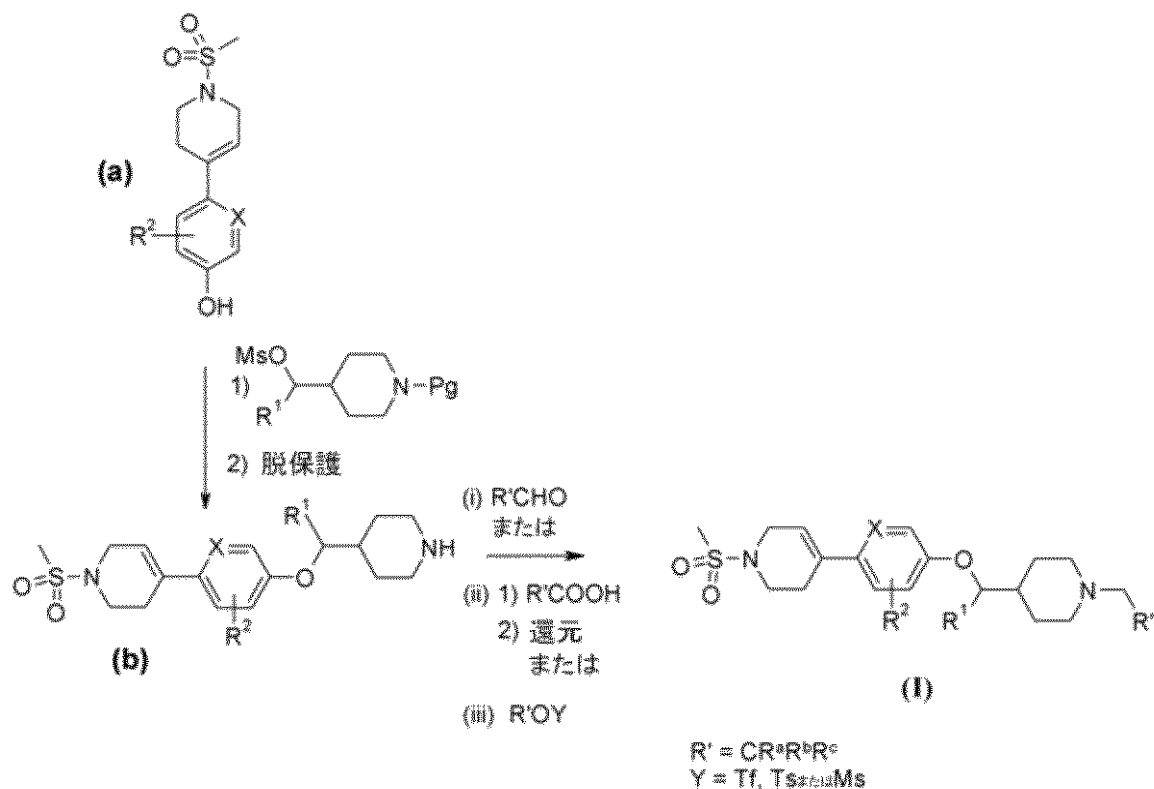
本明細書に使用される略語は以下のように定義する。

「 h 」は時間を意味し；「 m i n 」は分を意味し；「 c A M P 」は環状アデノシンーリン酸を意味し；「 D M E M 」はダルベッコ改変イーグル培地を意味し；「 H T R F 」は均一時間分解蛍光測定を意味し；「 P B S 」はリン酸緩衝生理食塩水を意味し；「 I B M X 」はイソブチルメチルキサンチンを意味し；「 B S A 」はウシ血清アルブミンを意味し；「 F B S 」はウシ胎仔血清を意味し；「 E B S S 」はアール平衡塩類溶液を意味し；「 E D T A 」はエチレンジアミン四酢酸を意味し；「 N A D P H 」はニコチンアミドアデノシンジヌクレオチドリリン酸を意味し；「 H E C 」はヒドロキシエチルセルロースを意味し；「 L C - E S I / M S 」は液体クロマトグラフィー - エレクトロスプレーイオン化質量分析を意味し；「 P g 」は保護基を意味し；「 T f 」はトリフルオロメチルスルホニルを意味し；「 T s 」はパラ - トルエンスルホニルを意味し；「 M s 」はメチルスルホニルを意味する。

【 0 0 3 4 】

【 化 4 】

スキーム A



開始ヒドロキシル (a) を、高温にて、アセトニトリルなどの適切な溶媒中で、カルボン酸 *tert* - ブチルエステルなどの適切な保護基および炭酸カリウムなどの適切な塩基を用いてピペリジンを有するメシラートと反応する。単離した生成物を、当業者に周知の条件下で脱保護して、化合物 (b) を得る。化合物 (b) を、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中で、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの適切な還元剤を用いて、標準的な還元的アミノ化条件下でアルデヒドと反応して、最終化合物 (I) を得る。代替として、化合物 (b) を、高温にて、ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中で、*o* - ペン

ゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートなどのカップリング試薬およびジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基を使用して、適切に置換した酸と反応する。単離した生成物を、高温にて、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、水素化アルミニウムリチウムなどの適切な還元剤と反応して、最終化合物 ( I ) を得る。代替として、化合物 ( b ) を、高温にて、アセトニトリルなどの適切な溶媒中で、R ' O Y および炭酸カリウムなどの適切な塩基と反応して、最終化合物 ( I ) を得る。

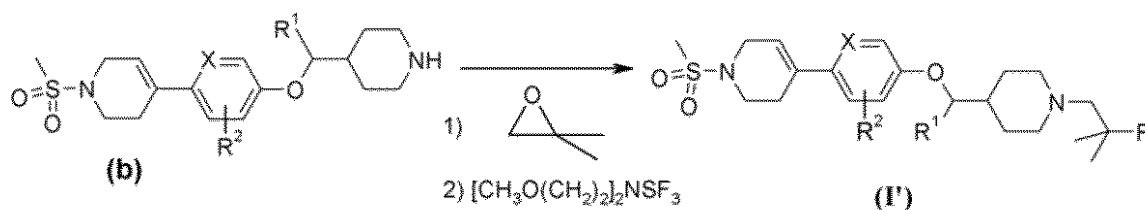
【 0 0 3 5 】

代替として、R <sup>a</sup> が F であり、R <sup>b</sup> および R <sup>c</sup> の両方がメチルである場合、化合物 I ' を以下のスキーム B に記載されるように調製してもよい。

10

【 化 5 】

スキーム B



【 0 0 3 6 】

20

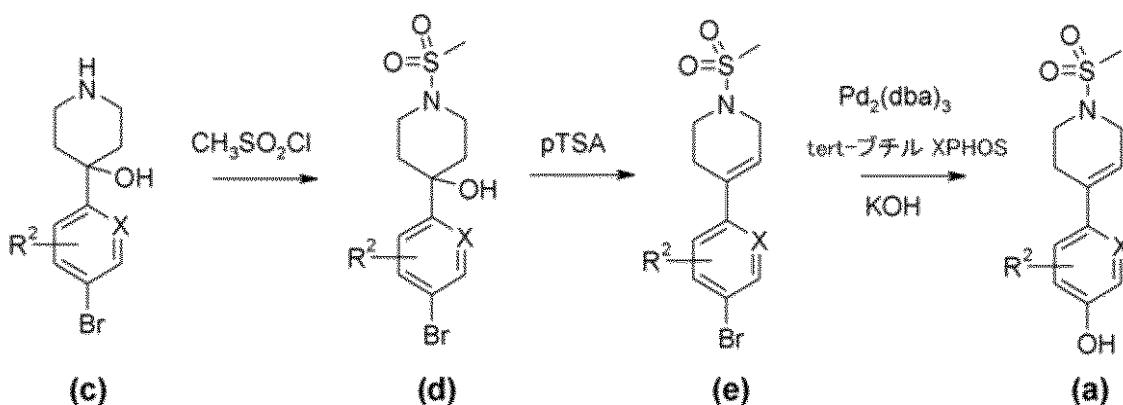
開始ピペリジン ( b ) を、メタノールなどの適切な溶媒中で、窒素などの不活性雰囲気下で、2, 2 - ジメチルオキシランと反応する。単離した生成物を、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中で、ビス ( 2 - メトキシエチル ) アミノサルファートリフルオリドなどの適切なフッ素化剤と反応して、最終化合物 ( I ' ) を得る。

【 0 0 3 7 】

必要なヒドロキシル ( a ) を以下のスキーム C に記載されるように調製してもよい。

【 化 6 】

スキーム C



30

【 0 0 3 8 】

40

開始ピペリジン - 4 - オール ( c ) を、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、メタンスルホンクロリドおよびトリエチルアミンまたはピリジンなどの適切な塩基と反応して、化合物 ( d ) を得る。化合物 ( d ) を、高温にて、トルエンなどの適切な溶媒中で、p - トルエンスルホン酸と反応して、テトラヒドロ - ピリジン ( e ) を得る。化合物 ( e ) を、高温にて、ジオキサン / 水などの適切な溶媒中で、水酸化カリウム、2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリ - i - プロピル - 1 , 1 ' - ビフェニルおよびトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウムを使用して、J . Am . Chem . Soc 2006 , 128 , 10694 - 10695 に記載される方法により反応して、テトラヒドロ - ピリジン化合物 ( a ) を得る。

50

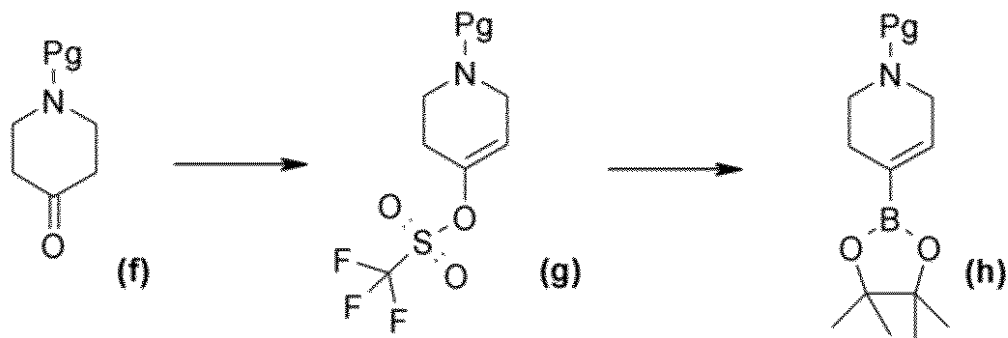


## 【 0 0 3 9 】

代替として、必要なブロモ ( e ) およびヒドロキシル ( a ) を以下のスキーム D および E に記載されるように調製してもよい。

## 【 化 7 】

スキーム D



10

## 【 0 0 4 0 】

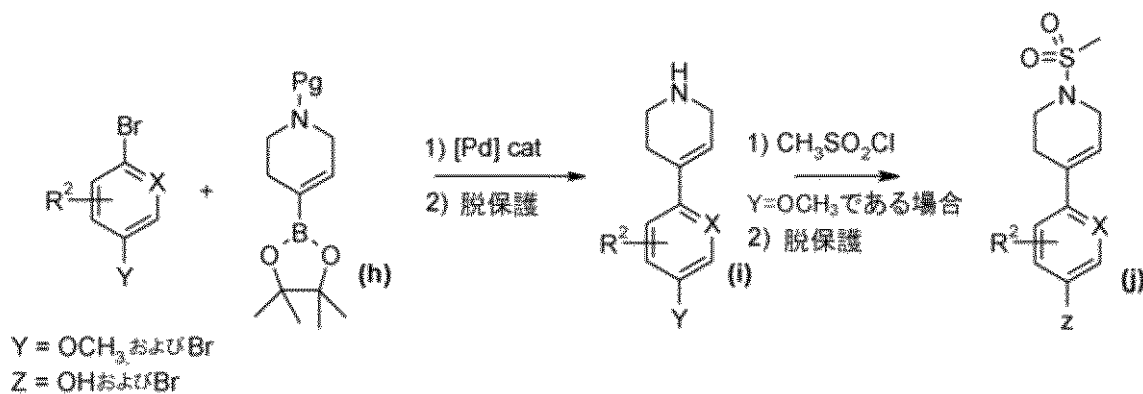
開始ピペリドン ( f ) を、低温にて、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、リチウムジイソプロピルアミドなどの適切な塩基と混合し、N - フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) と反応して、化合物 ( g ) を得る。テトラヒドロ - ピリジン化合物 ( g ) を、高温にて、1, 4 - ジオキサンなどの適切な溶媒中で、ビス (ピナコラト) ジボロン、( 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム ( I I ) クロリド、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、および酢酸カリウムと反応して、化合物 ( h ) を得る。

20

## 【 0 0 4 1 】

## 【 化 8 】

スキーム E



30

開始臭化物を、高温にて、ジオキサン / 水などの適切な溶媒中で、カルボン酸 t e r t - ブチルエステルなどの適切な保護基、テトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウムなどの適切なパラジウム触媒および炭酸セシウムなどの適切な塩基を用いてボロネート化合物 ( h ) と反応する。単離した生成物を、当業者に周知の条件下で脱保護して、化合物 ( i ) を得る。化合物 ( i ) を、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中で、メタンスルホンクロリドおよびトリエチルアミンなどの適切な塩基と反応して、化合物 ( j ) を得る。置換基 Y が O C H<sub>3</sub> である場合、当業者に周知の条件を使用して、さらなる脱保護工程を、化合物 ( j ) を得るために必要とする。

40

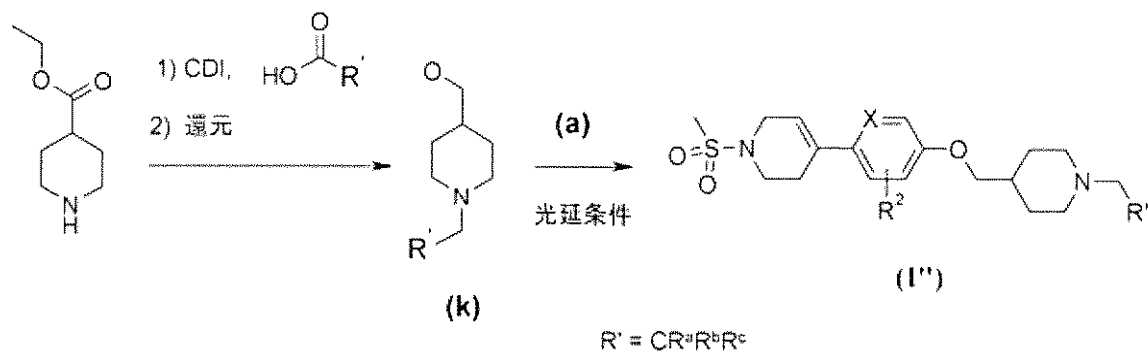
## 【 0 0 4 2 】

代替として、R<sup>1</sup> が H である化合物を、以下のスキーム F に記載されるように調製してもよい。

50

## 【化 9】

## スキーム F



10

## 【0043】

適切に置換した酸を、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、1, 1'-カルボニルジイミダゾールと反応し、それに、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを加える。単離した生成物を、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、水素化アルミニウムリチウムなどの適切な還元剤と反応して、化合物(k)を得る。化合物(k)を、低温にて、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンなどの標準的な光延条件を使用して化合物(a)と反応して、最終化合物(I'')を得る。

20

## 【0044】

## 調製例 1

4-(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)-フェノール

1: 4-(4-ブromo-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オール。

窒素雰囲気下、23 (内部温度) にて、塩化メタンスルホニル (21.91 g, 14.81 mL, 191.30 mmol) を、テトラヒドロフラン (575 mL) 中の 4-(4-ブromoフェニル)-4-ピペリジノール (50.00 g, 191.30 mmol) およびトリエチルアミン (29.04 g, 40.00 mL, 286.95 mmol) の溶液にゆっくり (10分) 加える。混合物を 23 にて 30分間攪拌する。500 mL の 1 M 塩酸水溶液を加え、混合物を 10分間攪拌する。この混合物を酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、白色固体として 60.0 g の標題化合物を得る。MS m/e (<sup>79</sup>Br / <sup>81</sup>Br) 333, 335 (M+1)。

30

## 【0045】

2: 4-(4-ブromo-フェニル)-1-メタンスルホニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン。

トルエン (1.08 L) 中の 4-(4-ブromo-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オール (60.00 g, 179.51 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (9.37 g, 53.85 mmol) の混合物を 100 にて 16時間攪拌する。反応物を 23 まで冷却し、pH 10 まで 2 M 水酸化ナトリウム水溶液、および水で連続して洗浄する。相を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去する。メチル tert-ブチルエーテル (200 mL) を加え、固体を濾過し、メチル tert-ブチルエーテルで洗浄して、薄茶色の固体として 35.0 g の標題化合物を得る。MS m/e (<sup>79</sup>Br / <sup>81</sup>Br) 315, 317 (M+1)。

40

## 【0046】

3: 4-(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)-フェノール。

4-(4-ブromo-フェニル)-1-メタンスルホニル-1, 2, 3, 6-テトラヒド

50

ロ - ピリジン ( 23.50 g , 74.32 mmol )、水酸化カリウム ( 14.72 g , 222.95 mmol )、2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 2' , 4' , 6' - トリ - i - プロピル - 1 , 1' - ビフェニル ( 2.52 g , 5.95 mmol ) およびトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 1.36 g , 1.49 mmol ) の混合物を窒素でパージし、次いで脱酸素 1 , 4 - ジオキサン ( 150 mL ) および脱酸素水 ( 150 mL ) を加える。混合物を 100 にて 1 時間攪拌する。混合物を 23 まで冷却し、pH が 2 ~ 3 になるまで 1 M 塩酸水溶液を加える。水層を酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、赤色の固体を得る。ジエチルエーテルを加え、固体を濾過して、オフホワイトの固体として 16 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 254 ( M + 1 )。

10

## 【 0047 】

## 調製例 2

1 - メタンスルホニル - 4 - [ 4 - ( ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン

1 : 4 - メタンスルホニルオキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル。

窒素雰囲気下、9 ( 内部温度 ) にて、塩化メタンスルホニル ( 29.26 g , 19.77 mL , 255.47 mmol ) を、無水ジクロロメタン ( 700 mL ) 中の t e r t - ブチル 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 50.00 g , 232.24 mmol ) およびトリエチルアミン ( 35.25 g , 48.56 mL , 348.36 mmol ) の溶液にゆっくり ( 10 分 ) 加える。混合物を 23 にて 16 時間攪拌する。反応混合物を、1 M 塩酸水溶液、水、およびブラインで連続して洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、白色固体として 60 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 316 ( M + 23 )。

20

## 【 0048 】

2 : 4 - [ 4 - ( 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 ) - フェノキシメチル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル。

アセトニトリル ( 120 mL ) 中の 4 - メタンスルホニルオキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 17.95 g , 61.19 mmol )、調製例 1 ( 15.50 g , 61.19 mmol ) および炭酸カリウム ( 16.91 g , 122.37 mmol ) の混合物を 18 時間、還流下で加熱する。反応物を 23 まで冷却し、溶媒を除去する。残渣を 1 L のジクロロメタンおよび 500 mL の水の混合物で溶解し、相を分離する。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させる。得た固体を 250 mL のメチル t e r t - ブチルエーテルで処理して、22.0 g の標題生成物を得る。MS ( m / z ) 473 ( M + 23 )。

30

## 【 0049 】

3 : 1 - メタンスルホニル - 4 - [ 4 - ( ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン。

トリフルオロ酢酸 ( 2.98 g , 1.97 mL , 26.10 mmol ) を、ジクロロメタン ( 13 mL ) 中の 4 - [ 4 - ( 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 ) - フェノキシメチル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1.20 g , 2.61 mmol ) の溶液に加える。混合物を 23 にて 30 分間攪拌する。2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加える。得られた白色沈殿物を濾過し、水で洗浄する。母液をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、白色固体を得、それを初期の沈殿物と合わせ、高真空下で 16 時間乾燥させる。ジエチルエーテルを加え、固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄して、0.810 g のオフホワイトの固体を得る。MS ( m / z ) 351 ( M + 1 )。

40

## 【 0050 】

50

## 調製例 3

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 )  
 - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル  
 1 : 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン -  
 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。

添加漏斗、温度プローブおよび磁気攪拌器を備えた3つ口フラスコ中で、テトラヒドロ  
 フラン ( 1 6 0 m L ) 中のジイソプロピルアミン ( 3 2 . 3 0 g , 4 4 . 9 3 m L , 3 1  
 9 . 2 0 m m o l ) の溶液を - 1 0 ( 内部温度 ) まで冷却する。n - ブチルリチウム (   
 ヘキサン中に 1 3 3 . 0 m L , 3 3 2 . 5 0 m m o l , 2 . 5 M ) を滴下して加える ( 1  
 0 分、 - 1 0 ~ 1 まで温度を変化させる )。混合物を - 1 0 にて 1 0 分間攪拌し、  
 次いで - 6 0 ( 内部温度、 - 7 5 の槽 ) まで冷却する。テトラヒドロフラン ( 1 6 0  
 m L ) 中の N - *tert* - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリドン ( 5 3 . 0 0 g , 2 6 6  
 . 0 0 m m o l ) の溶液を滴下して加える ( 1 0 分 )。混合物を - 6 0 にて 1 . 5 時間  
 攪拌し、テトラヒドロフラン ( 1 6 0 m L ) 中の N - フェニルビス ( トリフルオロメタン  
 スルホンイミド ) ( 9 9 . 7 8 g , 2 7 9 . 3 0 m m o l ) の溶液を - 6 0 にて滴下し  
 て加える ( 5 分 )。さらにテトラヒドロフラン ( 4 0 m L ) を加え、混合物を 1 6 時間、  
 2 3 まで加温する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 4 0 0 m L ) を混合物に加え、次  
 いでそれを酢酸エチル ( 3 × 4 0 0 m L ) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄  
 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られた混合物をシリカゲル  
 プラグに通し、4 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルで溶出して、黄色の油状物として 7 8 . 0  
 0 g の標題化合物を得る。その物質をさらに精製せずに次の工程に使用する。<sup>1</sup> H N M  
 R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 1 . 4 7 ( s , 9 H ) , 2 . 4 3 - 2 . 4 7 ( m , 2 H ) , 3 . 6 3 ( t , 2 H ) , 4 . 0 3 - 4 . 1 1 ( m , 2 H ) , 5 . 7 6 ( s , 1 H ) 。  
 【 0 0 5 1 】

2 : 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 ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。

4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 -  
 カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 2 3 5 . 4 3 m m o l ; 7 8 . 0 0 g ) を、1 ,  
 4 - ジオキサン ( 1 1 7 0 m L ) 中に溶解し、溶液を 5 分間脱気する。ビス ( ピナコラト  
 ) ジボロン ( 6 5 . 7 6 g , 2 5 8 . 9 7 m m o l )、1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホス  
 フィノ ) フェロセン ( 6 . 5 3 g , 1 1 . 7 7 m m o l )、( 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニル  
 ホスフィノ ) フェロセン ) パラジウム ( I I ) クロリド ( 9 . 6 1 g , 1 1 . 7 7 m m  
 o l ) および酢酸カリウム ( 6 9 . 3 2 g , 7 0 6 . 2 8 m m o l ) を加え、混合物を 8  
 5 にて 3 時間、窒素下で攪拌する。混合物を 2 3 まで冷却し、1 6 時間攪拌する。混  
 合物を珪藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空中で濃縮する。粗生成物を、ヘキサン  
 : 酢酸エチル ( 1 2 : 1 ~ 4 : 1 ) で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフ  
 ーにより精製して、7 2 . 0 0 g の標題化合物を得て、それをさらに精製せずに次の工  
 程に使用する。M S ( m / z ) 2 5 4 ( M - 5 5 )。

【 0 0 5 2 】

## 調製例 4

4 - ( 1 - メタンスルホニルオキシ - エチル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* -  
 ブチルエステル

1 : 4 - ( 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。

- 7 8 にて、テトラヒドロフラン中の N - *tert* - ブトキシカルボニル - 4 - ピペ  
 リジンカルボキシアルデヒド ( 3 2 . 2 0 g , 1 5 1 . 4 5 m m o l ) の溶液に、メチル  
 マグネシウムプロミド ( ジエチルエーテル中に 2 M , 1 0 0 . 9 6 m L , 3 0 2 . 8 9 m  
 m o l ) を加える。反応物を - 7 8 にて 4 . 5 時間攪拌し、次いで 3 0 分間、 - 5 0  
 まで加温する。反応物を - 5 0 にて水でクエンチし、1 6 時間、室温まで加温する。溶  
 媒を除去し、物質をジエチルエーテルと 0 . 1 M の塩酸との間に分配する。混合物をジエ

10

20

30

40

50

チルエーテルで抽出する。合わせた有機層を 0.1 M の塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。粗物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、無色の油状物として 16.90 g の標題化合物を得る。MS (m/z) 229 (M+1)。

【0053】

2:4 - (1 - メタンスルホニルオキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。

0 にて、ジクロロメタン (400 mL) およびトリエチルアミン (12.20 mL, 87.49 mmol) 中の 4 - (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 (18.24 g, 79.54 mmol) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (9.23 mL, 119.30 mmol) を加える。反応物を 16 時間にわたって、室温まで加温する。混合物を、0.1 M の塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄する。物質を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。粗物質を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、無色の油状物として 22.65 g の標題化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.19 - 1.30 (m, 2H), 1.39 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.6 - 1.8 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 4.62 (t, 1H)。

【0054】

調製例 5

4 - {1 - [4 - (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) - フェノキシ] - エチル} - ピペリジン

1:4 - {1 - [4 - (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) - フェノキシ] - エチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。

アセトニトリル (93.00 mL) 中の調製例 1 (2.35 g, 9.27 mmol) および調製例 4 (2.85 g, 9.27 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (3.02 g, 9.27 mmol) および 18 - クラウン - 6 (0.49 g, 1.85 mmol) を加える。混合物を 72 時間、80 °C まで加熱する。混合物を真空中で濃縮し、残存物質を酢酸エチルと水との間に分配する。有機層を 1 M の水酸化ナトリウムおよびブラインで洗浄する。物質を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。得られた物質を 10 mL のジエチルエーテルで希釈し、3 分間超音波処理し、残存固体を濾過し、真空中で乾燥させて、白色固体として 2.02 g の標題生成物を得る。MS (m/z) 487 (M+32), 365 (M-55)。

【0055】

2:4 - {1 - [4 - (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) - フェノキシ] - エチル} - ピペリジン。

ジクロロメタン (25 mL) 中の 4 - {1 - [4 - (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) - フェノキシ] - エチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.16 g, 2.50 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.32 mL, 17.48 mmol) を加える。反応物を室温にて 18 時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮し、3 mL の酢酸エチルで希釈する。2 M の水酸化ナトリウム水溶液を加えて、白色固体を生成する。その固体を濾過し、乾燥させて、0.86 g の標題化合物を得る。MS (m/z) 365 (M+1)。標題化合物 (0.320 g, 0.88 mmol) を、1 mL / 分にて 4.6 × 150 mm Chiralcel

AD - H カラム上で 2:3 のアセトニトリル:メタノール中の 0.2% のジメチルエチルアミンの溶出液を用いてその鏡像異性体に分離して、0.115 g の異性体 1 を得る (100% ee, RT = 5.27 分)。MS (m/z) 365 (M+1) および 0.112 g の異性体 2 (100% ee, RT = 8.59 分)。MS (m/z) 365 (M+1)。

【0056】

## 調製例 6

4 - ( 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - イルオキシメチル ) - ピペリジニウム二塩酸塩

1 : 5 - ブロモ - 3' , 6' - ジヒドロ - 2' H - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。

1 , 4 - ジオキササン ( 633 mL ) 中の 2 , 5 - ジブロモピリジン ( 50 . 00 g , 211 . 07 mmol )、調製例 3 ( 71 . 79 g , 232 . 17 mmol )、2 M の炭酸ナトリウム水溶液 ( 158 . 30 mL , 316 . 60 mmol ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 7 . 32 g , 6 . 33 mmol ) の混合物を、一晩窒素雰囲気下で 100 ° にて加熱する。反応物を室温まで冷却し、珪藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を 500 mL の水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させる。粗物質を、6 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、55 g の白色固体を得る。MS  $m/z$  (  $^{79}\text{Br} / ^{81}\text{Br}$  ) 339 , 341 (  $M + 1$  の両方の同位体 )。

## 【 0057 】

2 : 5 - ブロモ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 1' - イウム ; 二塩酸塩。

1 , 4 - ジオキササン中の 4 M の塩化水素 ( 170 . 24 g , 162 . 13 mL , 648 . 52 mmol ) を、ジクロロメタン ( 810 mL ) 中の 5 - ブロモ - 3' , 6' - ジヒドロ - 2' H - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 55 . 00 g , 162 . 13 mmol ) の溶液に加える。混合物を室温にて 12 時間攪拌し、40 ° にて 6 時間加熱する。混合物を蒸発させ、固体を濾過し、メチル *t* - ブチルエーテルで洗浄する。固体を 40 ° にて 12 時間、オープン中で乾燥させて、50 g の標題化合物を得る。MS  $m/z$  (  $^{79}\text{Br} / ^{81}\text{Br}$  ) 238 / 240 (  $M + 1$  )。

## 【 0058 】

3 : 5 - ブロモ - 1' - メタンスルホニル - 1' 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル。

標題化合物を、出発物質として 5 - ブロモ - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 1' - イウム ; 二塩酸塩を使用して調製例 1 ( 工程 1 ) の方法によって実質的に調製する。MS  $m/z$  (  $^{79}\text{Br} / ^{81}\text{Br}$  ) 316 / 318 (  $M + 1$  )。

## 【 0059 】

4 : 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - オール。

標題化合物を、出発物質として 5 - ブロモ - 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニルを使用して調製例 1 ( 工程 3 ) の方法によって実質的に調製する。MS (  $m/z$  ) 255 (  $M + 1$  )。

## 【 0060 】

5 : 4 - ( 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - イルオキシメチル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。

標題化合物を、出発物質として 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - オールを使用する調製例 2 ( 工程 2 ) の方法によって実質的に調製する。MS (  $m/z$  ) 452 (  $M + 1$  )。

## 【 0061 】

6 : 4 - ( 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - イルオキシメチル ) - ピペリジニウム ; 二塩酸塩

標題化合物を、この調製例の工程 2 のように実質的に調製する。MS (  $m/z$  ) 352 (  $M + 1$  )。

## 【 実施例 】

10

20

30

40

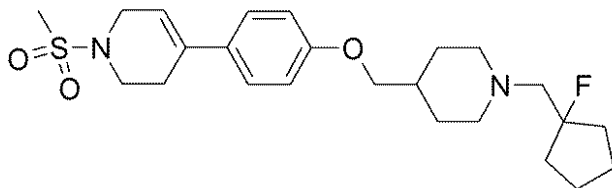
50

## 【 0 0 6 2 】

## 実施例 1

4 - { 4 - [ 1 - ( 1 - フルオロ - シクロペンチルメチル ) - ピペリジン - 4 - イルメ  
トキシ ] - フェニル } - 1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジ  
ン

## 【 化 1 0 】



10

1 : 1 - オキサ - スピロ [ 2 . 4 ] ヘプタン - 2 - カルボニトリル。

t e r t - ブチルアルコール ( 1 8 4 . 4 m L , 1 8 4 . 4 m m o l ) 中のカリウム t  
e r - ブトキシドの 1 M の溶液を、無水 t - ブチルアルコール ( 3 3 m L ) 中のクロロア  
セトニトリル ( 1 0 . 8 m L , 1 6 7 . 6 m m o l ) およびシクロペンタノン ( 1 5 . 0  
m L , 1 6 7 . 6 m m o l ) の溶液にゆっくりと加える。反応物を室温にて 1 6 時間攪拌  
する。混合物を珪藻土で濾過し、溶媒を除去し、残渣を水で希釈する。混合物を 3 0 % の  
リン酸二ナトリウム水溶液で中和し、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を合わせ、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去する。残渣を、シリカゲル上のフラッ  
シュクロマトグラフィーにより精製して、無色の油状物として 1 4 . 1 g の標題化合物を  
得る。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 3 . 4 6 ( s , 1 H ) , 1 . 6 5 - 2  
. 2 0 ( m , 8 H ) 。

20

## 【 0 0 6 3 】

2 : ( 1 - フルオロ - シクロペンチル ) - ヒドロキシ - アセトニトリル。

ピリジン中の無水ジクロロメタン ( 3 m L ) および 7 0 % w / w のフッ化水素の溶液 ( 2 . 6 8 m L , 2 0 . 4 4 m m o l ) を、窒素雰囲気下 0 にて、ポリエチレンボトル内  
で混合する。無水ジクロロメタン ( 3 . 2 m L ) 中の 1 - オキサ - スピロ [ 2 . 4 ] ヘプ  
タン - 2 - カルボニトリル ( 3 . 3 0 g , 2 6 . 7 6 m m o l ) の溶液をゆっくりと加え  
る。反応物を 0 にて 1 時間、室温にて 1 時間攪拌する。混合物を 0 にて冷却し、飽和  
炭酸ナトリウム溶液を注意深く加える。水層をジエチルエーテルで抽出する。有機層を合  
わせ、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去  
する。ヘキサン : ジエチルエーテル ( 1 0 0 : 0 ~ 8 0 : 2 0 ) で溶出する 2 0 g のシリ  
カゲルカートリッジ中のクロマトグラフィーによって残渣を精製して、無色の油状物とし  
て 1 . 7 g の所望の化合物を得る。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 4 . 4 7  
( d , 1 H ) , 3 . 5 0 ( b s , 1 H ) , 2 . 1 2 - 1 . 6 7 ( m , 8 H ) 。

30

## 【 0 0 6 4 】

3 : 1 - フルオロ - シクロペンタンカルバルデヒド。

2 5 % の水酸化ナトリウム水溶液 ( 7 . 0 0 m L , 7 2 . 8 m m o l ) を、エタノール ( 1 0 m L ) 中の ( 1 - フルオロ - シクロペンチル ) - ヒドロキシ - アセトニトリル ( 0 . 5 0 g , 3 . 5 m m o l ) の溶液に加え、反応物を室温にて 1 5 分間攪拌する。混合物  
を水およびジエチルエーテルで希釈し、水層をジエチルエーテルで抽出する。有機層を合  
わせ、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空  
下で除去して、4 3 0 m g の黄色の油状物を得て、それをさらに精製せずに使用する。

40

## 【 0 0 6 5 】

4 : 4 - { 4 - [ 1 - ( 1 - フルオロ - シクロペンチルメチル ) - ピペリジン - 4 - イ  
ルメトキシ ] - フェニル } - 1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピ  
リジン。

酢酸 ( 0 . 0 2 4 m L , 0 . 4 2 m m o l ) および 1 - フルオロ - シクロペンタンカル

50

バルデヒド ( 0 . 3 6 7 m L , 3 . 7 0 m m o l ) を、ジクロロメタン ( 4 m L ) 中の調製例 2 ( 1 5 0 m g , 0 . 4 2 7 m m o l ) の懸濁液に加え、混合物を 4 0 にて 4 5 分間攪拌する。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 2 3 6 . 2 2 m g , 1 . 0 7 m m o l ) を加え、混合物を 4 0 にて 1 . 5 時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去する。残渣を、2 0 %、5 0 %、および 1 0 0 % のジクロロメタン：酢酸エチルで溶出する 1 0 g のシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフして、淡黄色の固体を得る。化合物をジエチルエーテルで粉碎し、濾過して、白色固体として 2 5 m g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 4 5 1 ( M + 1 )

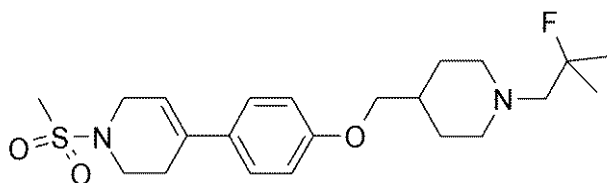
10

【 0 0 6 6 】

実施例 2

4 - { 4 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ] - フェニル } - 1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン

【 化 1 1 】



20

1 : 2 - フルオロ - 1 - { 4 - [ 4 - ( 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 ) - フェノキシメチル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 1 - オン。

ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 6 0 g , 2 . 1 6 m L , 1 2 . 4 0 m m o l ) を、無水ジメチルホルムアミド ( 2 0 m L ) 中の調製例 2 ( 1 . 6 0 g , 4 . 1 3 m m o l )、o - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート ( 1 . 9 9 g , 6 . 2 0 m m o l ) および 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピオン酸 ( 0 . 4 8 g , 0 . 5 4 m L , 4 . 5 5 m m o l ) の懸濁液に加え、混合物を 4 0 にて 1 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M の塩酸水溶液、水、および 2 M の水酸化ナトリウム水溶液で連続して洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去する。残渣を、0 %、5 % 次いで 1 0 % のジクロロメタン：酢酸エチルで溶出するシリカゲルカートリッジ上のシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、薄茶色の固体として 1 . 0 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 4 3 9 ( M + 1 )。

30

【 0 0 6 7 】

2 : 4 - { 4 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ] - フェニル } - 1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン。

40

室温にて、テトラヒドロフラン ( 2 3 m L ) 中の 2 - フルオロ - 1 - { 4 - [ 4 - ( 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 ) - フェノキシメチル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 1 - オン ( 1 . 0 0 g , 2 . 2 8 m m o l ) の溶液に、テトラヒドロフラン ( 7 . 1 8 g , 7 . 9 8 m L , 7 . 9 8 m m o l ) 中の 1 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液を、カニューレを介して加える。1 時間後、硫酸ナトリウム十水和物を注意深く加える。混合物を 1 5 分間攪拌し、固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄する。溶媒を除去し、残渣を、5 . 6 : 1 ~ 2 : 1 のジクロロメタン：酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、固体を得る。ジエチルエーテルを加え、固体を濾過し、ジエチルエーテルおよび酢酸エチ

50



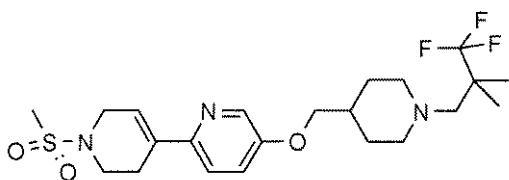
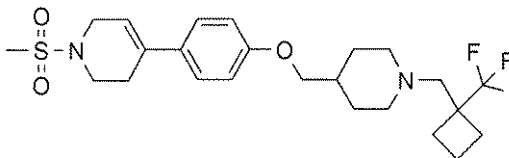
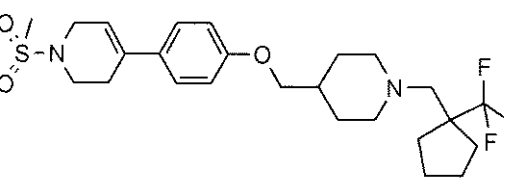
ルで洗浄して、白色固体として 0.245 g の標題化合物を得る。MS (m/z) 425 (M+1)。

【0068】

以下の化合物を、実施例 2 に示したものと同様の方法により実質的に調製する。

【0069】

【表 1】

実施例	化合物名 / 構造	MS (m/z)
3	 <p>1'-メタンスルホニル-5-[1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ビピリジニル</p>	476 (M+1)
4	 <p>1-メタンスルホニル-4-{4-[1-(1-トリフルオロメチル-シクロブチルメチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-フェニル}-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン</p>	487 (M+1)
5	 <p>1-メタンスルホニル-4-{4-[1-(1-トリフルオロメチル-シクロペンチルメチル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-フェニル}-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン</p>	501 (M+1)

【0070】

実施例 6

5-[1-(2-フルオロ-2-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-1'-メタンスルホニル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ビピリジニル

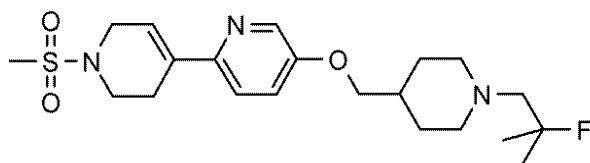
10

20

30

40

## 【化 1 2】



1 : 4 - ( 1 ' - メタンスルホニル - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 6 ' - テトラヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イルオキシメチル ) - ピペリド。

調製例 6 ( 47 g , 114 . 5 mmol ) を、2 M の水酸化ナトリウム ( 500 mL ) に溶解し、ジクロロメタン ( 2 x 500 mL ) で抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、淡黄色固体として 40 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 352 ( M + 1 ) 。

## 【 0 0 7 1 】

2 : 1 - [ 4 - ( 1 ' - メタンスルホニル - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 6 ' - テトラヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イルオキシメチル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

25 にて窒素雰囲気下で、メタノール ( 230 mL ) 中の 4 - ( 1 ' - メタンスルホニル - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 6 ' - テトラヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イルオキシメチル ) - ピペリド ( 40 g , 113 . 81 mmol ) の溶液に、2,2-ジメチルオキシラン ( 15 . 18 mL ; 170 . 71 mmol ) を一度に加え、反応物を 25 にて 16 時間撹拌する。水 ( 500 mL ) を加え、沈殿物を濾過し、メチル t - ブチルエーテル ( 250 mL ) で洗浄し、乾燥させて、淡黄色の固体として 33 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 424 ( M + 1 ) 。

## 【 0 0 7 2 】

3 : 5 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ] - 1 ' - メタンスルホニル - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 6 ' - テトラヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル

22 ~ 23 の内部温度にて、ジクロロメタン ( 155 mL ) 中の 2 - メチル - 1 - [ 4 - [ [ 6 - ( 1 - メチルスルホニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル ) - 3 - ピリジル ] オキシメチル ] - 1 - ピペリジル ] プロパン - 2 - オール ( 33 g ; 77 . 91 mmol ) の溶液に、ビス ( 2 - メトキシエチル ) アミノサルファートリフルオリド ( 16 . 63 mL ; 85 . 70 mmol ) を加える。反応物を 25 にて 2 時間撹拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH 7 に加える。層を分離し、水層をジクロロメタン ( 2 x 500 mL ) で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過し、濃縮する。粗物質を、98 : 2 のジクロロメタン : メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。固体を 500 mL のメチル t - ブチルエーテルで粉碎し、濾過する。固体を 40 にて 3 日間、オープン中で乾燥させて、白色固体として 24 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 426 ( M + 1 ) 。

## 【 0 0 7 3 】

実施例 6 を調製するための代替の方法は以下の通りである。

1 : 4 - [ 4 - ( 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 ) - フェノキシメチル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

機械的撹拌器を備えた 3 つ口フラスコに、4 - ( 1 - ヒドロキシ - メチル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 350 g , 1 . 63 mmol )、トリエチルアミン ( 247 g , 2 . 44 mol ) およびジクロロメタン ( 1750 mL ) を加える。その溶液を 0 にて 30 分間撹拌する。メタンスルホニルクロリド ( 223 . 5 g , 1 . 95 mol ) を 0 ~ 5 にてゆっくりと加える。混合物を約 5 にて 1 . 5 時間撹拌する。1050 mL の 0 . 5 N の塩酸水溶液を、0 ~ 15 にて混合物に滴下して加え、

10

20

30

40

50

得られた溶液を30分間攪拌する。層を分離し、有機層を1050mLの水で洗浄し、乾燥するまで濃縮する。700mLのメチルtert-ブチルエーテルを加え、混合物を0.5時間還流する。混合物を約5までゆっくり冷却した後、懸濁液を濾過する。固体を500mLのメチルtert-ブチルエーテルで攪拌し、濾過し、乾燥させて、98.6%のHPLC純度で434gのオフホワイトの固体を得る。

#### 【0074】

2:4-(1'-メタンスルホニル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

3つ口フラスコに、1'-メタンスルホニル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-オール(254.3g,1.0mol)、続いて4-(1'-メタンスルホニルオキシ-エチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(396.1g,1.34mol)および炭酸カリウム(248.8g,1.8mol)を加える。ジメチルホルムアミド(3800mL)を加え、混合物を80~90にて6時間加熱する。3810mLの水を70~80にて滴下して加える。混合物を20~30までゆっくりと冷却し、濾過する。ケーキを1000mLの水でスラリーにし、濃縮し、真空下で乾燥させて、97.13%のHPLC純度で407gの固体を得る。

#### 【0075】

3:4-(1'-メタンスルホニル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-イルオキシメチル)-ピペリジン

機械的攪拌器を備えた3つ口フラスコに、4-(1'-メタンスルホニル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(407g,0.90mol)および6Nの塩化水素水溶液(2000mL,12.0mol)を25にて滴下して加える。混合物を25にて0.5時間、機械的に攪拌する。1000mLのジクロロメタンを25にて加え、混合物を20~30分間攪拌する。層を分離し、NaOH水溶液(1500mL,11.6mol)を、25にてpH=9~10まで水溶液に滴下して加える。3200mLのジクロロメタンを加え、混合物を25~30にて40分間攪拌する。NaOH水溶液(300mL,2.3mol)を、固体が完全に溶解するまで、pH>14まで滴下して加え、溶液を20~30分間攪拌し、層を分離する。水層を1700mLのジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を900mLの水で洗浄し、濃縮する。残渣を、さらに精製せずに次の工程に使用する。

#### 【0076】

4:1-[4-(1'-メタンスルホニル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール

4-(1'-メタンスルホニル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-イルオキシメチル)-ピペリジンを、800mLのメタノールに懸濁し、機械的攪拌器を備えたオートクレーブに加える。1500mLのメタノールを加え、次いでジメチルオキシラン(117g,1.62mol)を加える。混合物を60~70にて88時間攪拌し、25~30まで冷却し、約1000mLまで濃縮する。混合物を60~70にて加熱し、4200mLの水を加える。得られた混合物を60~70にて30分間攪拌し、1.5~2時間、0~5までゆっくり冷却する。それをこの温度にて30分間攪拌し、濾過する。ケーキを0~5に予め冷却したH<sub>2</sub>O:MeOH=3:1(600mL)でスラリーにし、濃縮する(2x)。生成物を40~50にて真空下で乾燥させて、98.3%のHPLC純度で320gのオフホワイトの固体を得る。

#### 【0077】

5:5-[1-(2-フルオロ-2-メチル-プロピル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-1'-メタンスルホニル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4']

## ] ピピリジニル

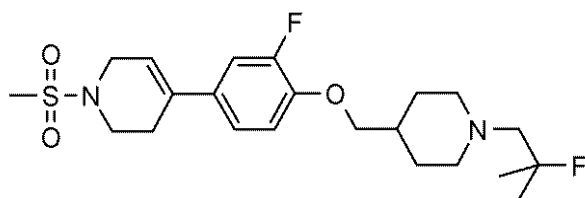
1 - [ 4 - ( 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - イルオキシメチル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ( 300 g , 0.58 mol ) を 3000 mL のジクロロメタンに溶解し、溶液を 35 未満にて 1 L 容量まで濃縮する。このプロセスを 500 mL の容量のジクロロメタン、次いで 1000 mL の容量のジクロロメタンで繰り返す。35 未満にて 1 L 容量まで濃縮した後、溶液を 1000 mL のジクロロメタンで希釈する。別のフラスコ中で、デオキソフルオル ( 173 g , 0.74 mol ) を 1250 mL のジクロロメタンに溶解し、- 30 ~ - 40 まで冷却する。- 30 ~ - 40 にて混合物を維持しながら、この溶液にジクロロメタン中の 1 - [ 4 - ( 1' - メタンスルホニル - 1' , 2' , 3' , 6' - テトラヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - イルオキシメチル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールの溶液を加える。反応物を 20 ~ 30 までゆっくりと加温し、この温度で 16 時間攪拌する。混合物を 0 ~ 10 まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH が 6.0 ~ 6.5 になるまで滴下して加える。混合物を 30 分間攪拌し、層を分離する。水層を 1000 mL のジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を 1000 mL の水で洗浄し、50 未満にて約 1 L の混合物まで濃縮する。1750 mL のアセトニトリルを加え、混合物を 50 未満にて約 1 L の混合物まで濃縮する。500 mL のアセトニトリルを加え、混合物を 80 ~ 82 にて 30 分間加熱して、透明な溶液を得る。1250 mL の水を 80 ~ 82 にて滴下して加え、混合物を 20 ~ 30 にゆっくり冷却する。得られた懸濁液を濾過する。ケーキを 500 mL の 1 : 1 のアセトニトリルと水の混合物でスラリーにし、濃縮する。残渣を真空下で乾燥させて、210 g の粗固体を得る。粗固体を、98 / 2 のジクロロメタン / メタノールで溶出するシリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製して、98 % の純度で 165 g の標題化合物を得る。( DMSO - d<sub>6</sub> , 400 MHz ) ,  $\delta$  = 8.23 ( dd , 1H , J = 2.8 Hz ) , 7.49 ( d , 1H , J = 8.8 Hz ) , 7.36 ( dd , 1H , J = 8.8 , 2.8 Hz ) , 6.56 ( bs , 1H ) , 3.89 - 3.86 ( m , 4H ) , 3.37 - 3.33 ( m , 4H ) , 2.91 ( s , 3H ) , 2.90 - 2.88 ( m , 2H ) , 2.65 - 2.63 ( m , 2H ) , 2.42 - 2.39 ( m , 1H ) , 2.38 - 2.36 ( m , 1H ) , 2.08 - 2.03 ( m , 2H ) , 1.71 - 1.67 ( m , 3H ) , 1.31 ( s , 3H ) , 1.25 ( s , 3H ) ppm.

【 0078 】

## 実施例 7

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ] - フェニル } - 1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン

【 化 13 】



1 : 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。

4 - プロモ - 2 - フルオロアニソール ( 2.68 g , 12.94 mmol ) 、調製例 3 ( 4.40 g , 14.23 mmol ) および ( 1 , 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ) パラジウム ( II ) クロリド ( 528.40 mg , 0.647 mmol ) を、再び閉じることのできるチューブに入れ、窒素でパージする。ジメチルホルムアミド ( 40 mL ) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 ( 23.71 mL , 38.82 mmol )

を加え、チューブを密閉し、90℃にて1時間攪拌する。反応物を酢酸エチルと水との間に分配する。水層を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。残渣を、ヘキサン：酢酸エチル（8：1）で溶出する20gのシリカゲルカートリッジを使用するクロマトグラフィーにより精製して、白色の油状物として2.6gの標題化合物を得る。MS（m/z）252（M-55）。

【0079】

2：4-（3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン塩酸塩。

出発物質として4-（3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用して調製例6（工程2）のように実質的に調製する。MS（m/z）208（M+1）。

【0080】

3：4-（3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル）-1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン。

4-（3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン塩酸塩（462.00mg, 1.90mmol）をジクロロメタン（10mL）に懸濁する。トリエチルアミン（479.58mg, 660.57μL, 4.74mmol）およびメタンスルホニルクロリド（260.59mg, 176.07μL, 2.27mmol）を加え、反応物に蓋をし、室温にて16時間攪拌する。反応物をジクロロメタンと水との間に分配する。水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過し、乾燥するまで濃縮する。粗物質を、ジクロロメタンで溶出する5gのシリカゲルカートリッジを使用するクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として349mgの標題化合物を得る。MS（m/z）286（M+1）。

【0081】

4：4-（3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル）-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オール。

4-（3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル）-1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン（1.12g, 3.93mmol）を窒素下で乾燥ジクロロメタン（20mL）に溶解する。溶液を-78℃まで冷却し、三臭化ホウ素（11.52g, 7.85mL, 7.85mmol）をシリンジにより加える。反応物を室温まで加温し、1時間攪拌し、続いて5%の炭酸水素ナトリウム水溶液およびジクロロメタンを加える。不溶性の固体が形成し、濾過して、ピンク色の固体として729mgの標題化合物を得る。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>）（ppm）：7.21（dd, 1H）, 7.09（m, 1H）, 6.89（t, 1H）, 3.30（m, 2H）, 3.18（td, 2H）, 2.88（m, 3H）, 2.06（m, 2H）, 1.80（m, 2H）。

【0082】

5：2-フルオロ-4-（1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-イル）-フェノール。

4-（3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル）-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オール（726.00mg, 2.51mmol）を1,4-ジオキサン（10.36g, 10.04mL, 117.57mmol）に溶解する。p-トルエンスルホン酸（43.65mg, 250.93μmol）を加え、混合物を60℃にて加熱する。固体の炭酸ナトリウムを加え、反応物を濃縮する。残渣を水と酢酸エチルとの間に分配し、1Mの塩化水素でpHを7に調整し、酢酸エチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して、白色固体として714mgの標題化合物を得る。MS（m/z）272（M+1）。

【0083】

6：4-[2-フルオロ-4-（1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ - ピリジン - 4 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。

出発物質として 4 - メタンスルホニルオキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルおよび 2 - フルオロ - 4 - (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) - フェノールを使用して調製例 2 (工程 2) のように実質的に調製する。MS (*m/z*) 414 (*M* - 55)。

【0084】

7 : 4 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン塩酸塩。

出発物質として 4 - [2 - フルオロ - 4 - (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) - フェノキシメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを使用して調製例 6 (工程 2) のように実質的に調製する。MS (*m/z*) 369 (*M* + 1)。

【0085】

8 : 4 - {3 - フルオロ - 4 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ] - フェニル} - 1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン。

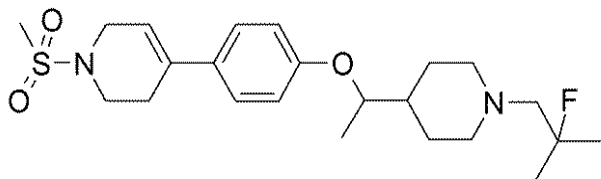
4 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン塩酸塩および 2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピオン酸から開始して実施例 2 のように実質的に調製する。MS (*m/z*) 443 (*M* + 1)。

【0086】

実施例 8

4 - (4 - {1 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - エトキシ} - フェニル) - 1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン

【化 14】



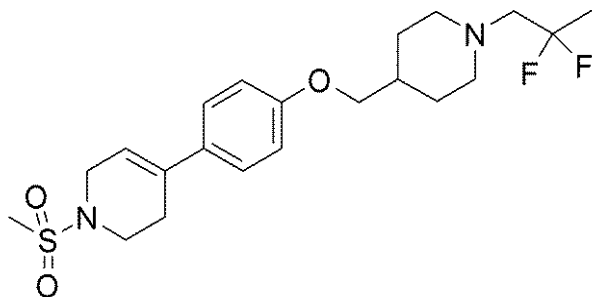
出発物質として調製例 5 (ラセミ化合物) を使用して実施例 2 のように実質的に調製して、標題化合物を得る。標題化合物 (0.194 g) を、8 mL / 分に 420 × 250 mm Chiralpak OJ で 100 % のメタノール中の 0.2 % のジメチルエチルアミンの溶出液を使用してその鏡像異性体に分離して、77 mg の異性体 1 (96 % ee、RT = 10.7 分) を得る。

【0087】

実施例 9

4 - {4 - [1 - (2, 2 - ジフルオロ - プロピル) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ] - フェニル} - 1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン

## 【化 15】



10

1 : トルエン - 4 - スルホン酸 2 , 2 - ジフルオロ - プロピルエステル。

0 にて、ジクロロメタン ( 52 . 0 mL ) およびトリエチルアミン ( 0 . 50 g , 0 . 73 mL , 5 . 20 mmol ) 中の 2 , 2 - ジフルオロプロパノール ( 0 . 50 g , 5 . 20 mmol ) の溶液に、p - トルエンスルホニルクロリド ( 0 . 99 g , 5 . 20 mmol ) を加える。混合物を 24 時間にわたって室温までゆっくりと加温する。混合物を濃縮し、ジエチルエーテルと水との間に分配する。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。物質をシリカゲル上で精製して、透明な結晶として 1 . 0 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 250 ( M + 1 ) 。

## 【 0088 】

20

2 : 4 - { 4 - [ 1 ( 2 , 2 - ジフルオロ - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ] - フェニル } - 1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン

調製例 2 ( 0 . 25 g , 0 . 71 mmol ) およびトルエン - 4 - スルホン酸 2 , 2 - ジフルオロ - プロピルエステル ( 0 . 25 g , 0 . 91 mmol ) の混合物に、1 , 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン ( 7 mL ) を加える。混合物を B i o t a g e マイクロ波反応器に入れ、175 °C まで 1 時間加熱し、次いで 180 °C まで 1 時間加熱する。混合物を酢酸エチルと水との間に分配する。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮する。粗物質をシリカゲル上で精製して、白色固体として 0 . 03 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 429 ( M + 1 ) 。

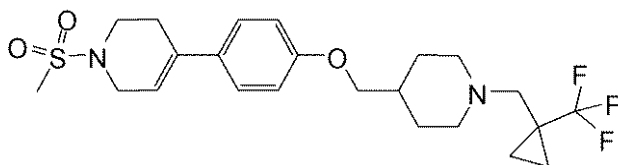
## 【 0089 】

30

## 実施例 10

1 - メタンスルホニル - 4 - { 4 - [ 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 - イルメトキシ ] - フェニル } - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン

## 【化 16】



40

1 : 1 - ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロパンカルボニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

30 未満に内部温度を維持しながら、1 , 1' - カルボニルジイミダゾール ( 77 . 36 g ; 467 . 52 mmol ) を、テトラヒドロフラン ( 600 mL ) 中の 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロパンカルボン酸 ( 72 . 04 g ; 467 . 52 mmol ) の溶液に加える。10 分後にピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 50 g ; 311 . 68 mmol ) を加え、反応物を、室温にて窒素雰囲気下で 16 時間撹拌する。制御した真空下で溶媒を除去し、残渣を 2 M の水酸化ナトリウム水溶液 ( 200 mL ) とジクロロメタン ( 300 mL ) との間に分配する。有機層をブライン ( 100 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、93 . 45 g の標題化合物を得る。M 50

S ( m / z ) 294 ( M + 1 )。

【 0090 】

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 ] - メタノール

テトラヒドロフラン ( 350 mL ) 中の 1 - ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロパンカルボニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 50 g ; 170 . 48 mmol ) を、テトラヒドロフラン中の 1 M の水素化アルミニウムリチウム ( 170 . 48 mL ; 170 . 48 mmol ) の溶液に加える。反応混合物を室温まで加温し、1 時間撹拌する。反応混合物を 0 にて冷却し、水 / 2 M の水酸化ナトリウム / 水 ( 1 : 3 : 1 ) を連続して加える ( 8 . 5 mL : 12 mL : 8 . 5 mL )。得られたスラリーをセライト ( 登録商標 ) パッドで濾過し、テトラヒドロフラン ( 200 mL ) で洗浄する。有機層を制御した真空下で濃縮して、無色の油状物として 17 g の揮発性の標題化合物を得る。粗物質をさらに精製せずに使用する。MS ( m / z ) 238 ( M + 1 )。

【 0091 】

3 : 1 - メタンスルホニル - 4 - { 4 - [ 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 - イルメトキシ ] - フェニル } - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン

0 にて、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 27 . 43 g ; 128 . 87 mmol ) を、乾燥テトラヒドロフラン ( 330 mL ) 中のトリフェニルホスフィン ( 33 . 80 g ; 128 . 87 mmol ) の溶液に加える。反応物を 20 分間撹拌する。乾燥テトラヒドロフラン ( 200 mL ) 中の [ 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 ] - メタノール ( 24 g ; 99 . 13 mmol )、調製例 1 ( 25 . 89 g ; 99 . 13 mmol ) の懸濁液を滴下して加える。反応物を 0 にて 10 分間撹拌し、室温まで加温し、一晚反応させる。溶媒を蒸発させ、得られたスラリーをジクロロメタン ( 350 mL ) で希釈し、2 M の水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 x 30 mL ) およびブライン ( 2 x 30 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。ピンク色の固体を、ヘキサン / アセトン : 100 % ; 95 : 5 ; 90 : 10 ; 80 : 20 および 70 : 30 で溶出するシリカゲル上で精製して、約 80 % の純度の 16 g の標題化合物を得る。固体を 2 N の塩化水素水溶液で処理する。白色固体を沈殿させ、濾過し、乾燥させる。固体を水 ( 150 mL ) に溶解し、水酸化ナトリウムのペレットで pH 12 に塩基性化する。得られた固体を濾過し、乾燥させ、メチル t - ブチルエーテル ( 100 mL ) で結晶化し、濾過し、50 にてオープン中で乾燥させて、8 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 473 ( M + 1 )。

【 0092 】

実施例 10 の調製例についての代替の方法は以下の通りである。

1 : 1 - ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロパンカルボニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロパンカルボン酸 ( 400 g , 2 . 6 mol ) を、3 . 2 L のテトラヒドロフランに溶解し、10 ~ 20 まで冷却する。カルボニルジイミダゾール ( 462 . 4 g , 1 . 1 当量 ) を一部ずつ加える。混合物を 25 ~ 30 にて 20 分間撹拌する。次いでピペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 445 . 6 g , 1 . 2 当量 ) を 30 未満にて滴下して加える。混合物を 25 ~ 30 にて 18 ~ 20 時間撹拌する。3 . 2 L の水を 30 未満にて滴下して加え、溶液を約 1 L 容量まで濃縮して、大部分のテトラヒドロフランを除去する。得られた溶液をジクロロメタン ( 2 x ) で抽出する。合わせた有機層を 3 容量の 0 . 5 M 塩酸で洗浄し、濃縮する。500 mL のメチル t e r t - ブチルエーテルを加え、溶液を濃縮する。このプロセスを 2 回実施する。有機層を濃縮して、95 % の純度で 567 g の標題化合物を得る。

【 0093 】

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 ] - メタノール



水素化アルミニウムリチウム (208 g, 5.0 当量) を、3.9 L のメチル *tert* - ブチルエーテルに懸濁し、その懸濁液を 10 分間攪拌する。1.3 L のメチル *tert* - ブチルエーテル中の 1 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロパンカルボニル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエーテル (260 g, 0.93 mol) の溶液を 30 未満にて滴下して加える。混合物を 20 時間還流させ、0 ~ 10 まで冷却する。500 mL の水を 0 ~ 10 にて加え、混合物を 30 分間攪拌する。懸濁液を濾過し、ケーキを 1.8 L のメチル *tert* - ブチルエーテルで洗浄する。真空下、35 未満にて、濾液を約 3 L の容量まで濃縮する。溶媒をテトラヒドロフラン (1.0 L × 2) と置き換え、濃縮して、96.8 % の純度で 212 g の標題化合物を得る。

【0094】

3 : 1 - メタンスルホニル - 4 - { 4 - [ 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 - イルメトキシ] - フェニル } - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン

[ 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] - メタノール (371 g, 1.56 mol) を、1.85 L のジクロロメタンおよびトリエチルアミン (237.3 g, 2.34 mol) に溶解し、その混合物を 0 ~ 10 まで冷却する。塩化メタンスルホニル (215 g, 1.2 当量) を滴下して加える。反応物を 20 ~ 25 まで加温し、1 時間攪拌する。1.85 L の水を滴下して加える。層を分離し、水層を 1 L のジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を 1.85 L の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、491 g の油状物を得て、それを 2 つのバッチで次の工程に使用する。

【0095】

調製例 1 (197.8 g, 0.781 mol) を 1.8 L のジメチルホルムアミドに溶解し、0 ~ 10 まで冷却する。その溶液に、1.6 L のジメチルホルムアミドに溶解したカリウム *tert* - ブトキシド (87.6 g, 0.781 mol) の溶液を滴下して加え、混合物を 20 ~ 30 にて 30 分間攪拌する。その溶液に、0.5 L のジメチルホルムアミド中の [ 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] - メタノール (246 g, 0.781 mol) の溶液を滴下して加える。混合物を約 60 にて加熱し、1.5 時間攪拌する。それを 30 ~ 40 まで冷却し、4.4 L の水を滴下して加える。混合物を 30 にて 1 時間攪拌し、濾過する。このプロセスを、[ 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] - メタノールの 2 つのバッチで行い、得られたケーキを精製するために合わせる。そのケーキを 800 mL の 1 : 1 のジメチルホルムアミドと水との混合物で洗浄する。固体を 4 L のジクロロメタンで攪拌し、濾過する。濾液を濃縮し、ジクロロメタンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、99 % の純度で 180 g の標題化合物を得る。(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  = 7.31 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.00 - 5.98 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 3H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.03 - 1.01 (m, 2H), 0.74 - 0.71 (m, 2H) ppm。

【0096】

実施例 11

1 - (メチルスルホニル) - 4 - (4 - (1 - (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) エトキシ) フェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン

10

20

30

40

CC1(C)C2(C)C1(C)CN(C2)C3CCN(C3)C(C)OC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5N6C=CC=CC=C6S(=O)(=O)C7C=CC=CC=C7C8C=CC=CC=C8

### 異性体 2

10

20

2. (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチルメタンスルホネート

20

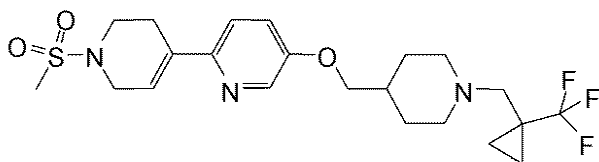
3. 1 - (メチルスルホニル) - 4 - (4 - (1 - (1 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)エトキシ)フェニル) - 1, 2, 6 - テトラヒドロピリジン

30

## 40

2 - ( 1 - ( メチルスルホニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル  
- 5 - ( ( 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 ) メトキシ ) ピリジン

## 【化 18】



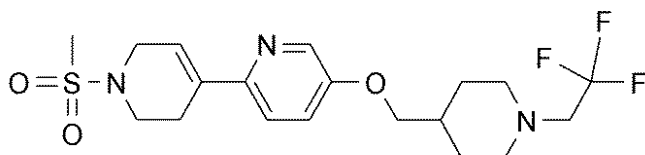
マイクロ波バイアル中の調製例 6 ( 206 mg , 0.586 mmol )、炭酸カリウム ( 243 mg , 1.76 mmol ) およびアセトニトリル ( 2.93 mL , 56 mmol ) に、( 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチルメタンスルホネート ( 256 mg , 1.17 mmol )を加える。マイクロ波バイアルを密閉し、Biotage マイクロ波で 140 ℃にて 2 時間、次いで 150 ℃にて 30 分間加熱する。反応物をジクロロメタンおよび水で希釈する。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をジエチルエーテルで粉碎し、標題生成物を真空濾過により回収して、0.181 g の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 474 ( M + 1 )。

## 【0100】

## 実施例 13

2 - ( 1 - (メチルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( ( 1 - ( 2 , 2 , 2 , - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ) ピリジン

## 【化 19】



アセトニトリル ( 1.50 mL ) 中の調製例 6 ( 0.05 g , 0.14 mmol ) の溶液に、炭酸カリウム ( 0.07 g , 0.56 mmol ) および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート ( 0.06 g , 0.28 mmol ) を加える。反応混合物を、マイクロ波で 85 ℃にて 1 時間加熱し、室温にて冷却し、水で希釈する。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイトの固体として 30 mg の標題化合物を得る。MS ( m / z ) 433 ( M + 1 )。

## 【0101】

## ヒト GPR119 活性アッセイ

誘導プロモーターからヒト GPR119 を発現する安定な細胞株を、293 T - REX ( 商標 ) 細胞 ( Invitrogen ) 中で生成する。T - REX ( 商標 ) ( テトラサイクリンにより調節された発現 ) 細胞株はテトラサイクリン抑制タンパク質を安定に発現するので、ドキシサイクリンを有する目的の遺伝子 ( GPR119 ) の誘導発現を可能にする。ヒト GPR119 受容体に対するアゴニストを、h GPR119 を発現する 293 T - REX ( 商標 ) 細胞中の cAMP レベルの増加を測定することにより特徴付ける。10,000 細胞 / ウェルを 96 ウェルプレート中に播種し、10 % のウシ胎仔血清培地、15 μg / mL のプラストサイジンおよび 200 μg / mL のハイグロマイシン B を加えた DMEM 中で 24 時間培養する。次の日、細胞を、ハイグロマイシン B およびプラストサイジンをさらに加えていない DMEM 中の 1 ng / mL のドキシサイクリンで刺激する。ドキシサイクリンと共の 18 時間のインキュベーション後に cAMP アッセイを行う。cAMP HiRange HTRF アッセイ ( Cisbo International )

a 1) を使用して c A M P を測定する。細胞を P B S で洗浄し、2 m M のグルコース、0 . 2 5 m M の I B M X および 0 . 1 % の B S A を加えた P B S で 1 5 分間プレインキュベートする。プレインキュベーションバッファーで希釈した試験化合物を加え、細胞を室温にて 1 時間さらにインキュベートする。溶解バッファーで希釈した H T R F 試薬を加えることによりインキュベーションを停止し、続いて 1 時間インキュベートし、6 2 0 および 6 5 5 n m にて蛍光を測定する。アゴニストの効果を、h G P R 1 1 9 により媒介される c A M P 増加の 5 0 % の活性を与えるアゴニスト濃度 ( E C 5 0 ) として測定する。

#### 【 0 1 0 2 】

例示した化合物の全てを上記のように実質的に試験し、各々が 1 0 n M 未満の E C 5 0 値を有することを見出した。実施例 1 は 4 . 6 1 n M の E C 5 0 値を有し、実施例 6 は 0 . 9 5 n M の E C 5 0 値を有し、実施例 7 は 2 . 1 3 n M の E C 5 0 値を有し、実施例 8 は 1 . 1 0 n M の E C 5 0 値を有し、実施例 1 0 は 0 . 9 5 n M の E C 5 0 値を有する。

#### 【 0 1 0 3 】

このように、本発明の特定の化合物は、インビトロにおいて G P R 1 1 9 のアゴニストとして作用することが示される。

#### 【 0 1 0 4 】

G L U T a g 細胞におけるグルカゴン様ペプチド 1 分泌

グルカゴン様ペプチド 1 ( G L P - 1 ) 分泌に対する G P R 1 1 9 アゴニストの効果を G L U T a g 細胞においてインビトロで測定する。G L U T a g 細胞は、プレプログルカゴン遺伝子を発現し、調節された形態で G L P - 1 を分泌する不死化マウス腸内分泌細胞株である ( B r u b a k e r P L , S c h l o o s J , D r u c k e r D J . R e g u l a t i o n o f g l u c a g o n - l i k e p e p t i d e - 1 s y n t h e s i s a n d s e c r e t i o n i n t h e G L U T a g e n t e r o e n d o c r i n e c e l l l i n e . E n d o c r i n o l o g y . 1 9 9 8 1 3 9 : 4 1 0 8 - 1 4 ) 。 G L P - 1 分泌を測定するために、1 5 , 0 0 0 細胞 / ウェルを 9 6 ウェルプレートに播種し、1 0 % の F B S および 1 % のグルタミンを加えた D M E M 中で 3 日間インキュベートする。実験の日に、細胞をインキュベーションバッファーである、5 m M のグルコースおよび 0 . 1 % の B S A を加えた E B S S で 2 回洗浄する。試験化合物を含有する 1 5 0  $\mu$  L のインキュベーションバッファーを各ウェルに加え、細胞を 3 7  $^{\circ}$  にて 2 時間インキュベートする。インキュベーション後、上清を回収し、9 6 ウェルフィルタープレートを使用して濾過する。濾液中の G L P - 1 含有量を、マウス / ラット全 G L P - 1 アッセイ ( M e s o S c a l e D i s c o v e r y ) を用いて測定する。G L P - 1 分泌を刺激する G P R 1 1 9 アゴニストの効果を、G L P - 1 の 5 0 % 増加を与えるアゴニスト濃度 ( E C 5 0 ) として測定する。

#### 【 0 1 0 5 】

実施例 6 および 9 を上記のように実質的に試験し、それぞれ、6 2 . 7 および 3 6 . 8 n M の E C 5 0 値を有することを見出した。

#### 【 0 1 0 6 】

従って、本発明の特定の化合物は、インビトロにおいて G P R 1 1 9 のアゴニストとして機能的活性を有することが示される。

#### 【 0 1 0 7 】

バイオアベイラビリティ

経口バイオアベイラビリティを評価するための方法は、当該技術分野において十分に理解されている。1 つのかかる参考文献は M e d i c i n a l R e s e a r c h R e v i e w s V o l 2 1 N o . 5 3 8 2 - 3 9 6 ( 2 0 0 1 ) である。本発明の化合物の経口バイオアベイラビリティは以下のように実質的に評価できる。

#### 【 0 1 0 8 】

3 匹の 2 5 0 ~ 4 0 0 グラムの雄の S p r a g u e - D a w l e y ラットまたは約 1 0 k g のビーグル犬 ( 雌または雄 ) の群を使用する。この研究の静脈注射 ( I V ) 部分のために動物を絶食させる必要はない。イヌに、カニューレを挿入した橈側皮静脈により化合

10

20

30

40

50

物をIV投与し、頸静脈により血液を採取する。最初、 $1\text{ mg/kg}$ にて動物にIV投与し、次いで血液試料( $0.1 \sim 0.2\text{ mL}$ )を、 $0.0830$ 、 $0.25$ 、 $0.50$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $4$ 、 $8$ 、 $12$ 、および $24$ 時間にて抗凝固剤としてEDTAを使用して採取する。少なくとも2日、および一晩の絶食後、 $3\text{ mg/kg}$ にて動物に強制経口投与する。次いで血液試料( $0.1 \sim 0.2\text{ mL}$ )を、 $0.25$ 、 $0.50$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $4$ 、 $6$ 、 $8$ 、 $12$ 、および $24$ 時間にて抗凝固剤としてEDTAを使用して採取する。研究過程の間、採取した血液の合計( $\text{mL}$ )は、全体重( $\text{グラム}$ )の $1\%$ を超えない。

#### 【0109】

化合物の血漿濃度は、LC/MS/MSアッセイにより測定する。次いでデータを、標準的な非コンパートメント薬物動態分析を使用して分析する。経口バイオアベイラビリティは以下：

$$\left( \text{AUC}_{0-\infty, \text{経口}} / \text{AUC}_{0-\infty, \text{IV}} \right) \times \left( \text{用量, IV} / \text{用量, 経口} \right) \times 100\%$$

のように計算する。

#### 【0110】

実施例6を上記のように実質的に試験し、ビーグル犬において $90\%$ の経口バイオアベイラビリティを有することを見出した。実施例10を上記のように実質的に試験し、Sprague Dawleyラットにおいて $53\%$ の経口バイオアベイラビリティを有することを見出した。

#### 【0111】

従って、本発明の特定の化合物は、良好な経口バイオアベイラビリティを有することが示される。

#### 【0112】

マウスの胃抑制ポリペプチド(GIP)アッセイ

雌のC57BL/6マウス( $8 \sim 10$ 週齢、 $n = 20$ /用量レベル、 $n = 5$ /時点)を一晩( $16$ 時間)絶食させ、翌朝体重を測定し、次いでビヒクル( $1\% \text{ HEC}$ )または種々の用量の試験物を $5\text{ mL/kg}$ にて経口投与する。動物を1分間の $\text{CO}_2$ 窒息により安楽死させ、次いで、種々の時間(化合物投与から $0.5$ 、 $1.5$ 、 $3$ および $6$ 時間後)にて心穿刺により血液を、 $10\text{ }\mu\text{L/mL}$ のDPP4阻害剤(Millipore、DPP4-010)および $1.1 \times 10^{-5}\text{ KIU/mL}$ のアプロチニンを含有するEDTA血漿チューブ中に採取する。 $3000 \times g$ にて5分間、遠心分離により血漿が分離するまで、血液試料を氷上に維持する。得られた血漿試料を96ウェルプレートに入れ、分析するまで $-20^\circ\text{C}$ に保存する。全GIPの測定(MilliporeキットEZRMGIP-55Kによって測定した)を各時点について実施する。各処置群について、GIPについてのAUCを、時点に固有の平均GIPレベルに台形公式を適用することによって測定する。用量反応研究から、ビヒクルより上の算出したGIP AUCの回収にわたって区分的線形補間法を使用して効果を評価した。化合物の効果は、実験の時間経過にわたってビヒクル群のGIP AUCより上の $350\text{ pg} \cdot \text{hr/mL}$ の増加を生じる化合物の用量および/または濃度と定義する。

#### 【0113】

実質的に上記の手順を使用すると、 $10\text{ mg/kg}$ 用量の実施例3は $762\text{ pg} \cdot \text{h/mL}$ のビヒクルより上のGIP AUCの増加を生じ、 $10\text{ mg/kg}$ 用量の実施例10は $762\text{ pg} \cdot \text{h/mL}$ のビヒクルより上のGIP AUCの増加を生じ、 $1.6\text{ mg/kg}$ 用量の実施例6は $422\text{ pg} \cdot \text{h/mL}$ のビヒクルより上のGIP AUCの増加を生じた。

#### 【0114】

本発明の特定の化合物は、インスリン分泌を誘導する、インビボでのGIP分泌を刺激することが示され、このようなデータは、糖尿病の処置において本発明の化合物を使用するための可能性を示す。

#### 【0115】

#### マウス経口グルコース耐性試験 (OGTT)

正常な C57BL/6 マウスを一晩絶食させ、群 (n = 6) に無作為化し、ビヒクル (1%の HEC、0.25%の tween 80、0.05%の消泡剤) またはビヒクルに懸濁した 0.9、2、6 および 18 mg/kg の GPR119 アゴニストを経口投与する。化合物を投与してから 30 分後、3 g/kg にて 50% のデキストロース溶液をマウスに経口投与する。種々の時点 (グルコース後、0、20、40、または 60 分) にて、マウスをコットングローブまたはペーパータオル内に拘束し、尾を 1 mm 以下切断する。血液の小液滴を、グルコース測定のための Accu-Check (登録商標) グルコース測定器 (Roché モデル 22-044217) に置く。3 つのグルコース測定器を使用して、各々の採取した試料中のグルコースを読み取り、最終グルコース値として中央値を報告する。血漿グルコース曲線下の領域 (グルコース AUC) を各群について算出し、コントロール群に対するグルコース AUC の減少の割合を、血漿グルコースを減少させる化合物の効果の尺度として使用する。

10

#### 【0116】

実施例 6 を実質的に上記のように試験し、向上したグルコース耐性を示すことを見出した。実施例 6 は空腹時血漿グルコースに影響を及ぼさなかったが、食後の血漿グルコースを顕著に減少させた。このデータは、曲線下のグルコース領域の 50% の減少を生じる実施例 6 の用量 (ED50) は 0.4 mg/kg に等しいことを示す。

#### 【0117】

従って、本発明の化合物は、インビボにおいて血漿グルコースレベル減少させることが示され、糖尿病の治療において本発明の化合物を使用するための可能性を示す。

20

#### 【0118】

##### 食餌性肥満 (DIO) マウスの長期処置

DIO の雄の C57/BL6 マウスをカロリーが多い食餌で維持し、少なくとも 2 週間、食物および水を自由に取らせ、その後、体重により群 (n = 8) を無作為化し、処置する。12 時間の明期、12 時間の暗期のサイクルで温度制御した (24 ) 施設に動物を個々に収容する。体重は 34 ~ 40 g の範囲である。ビヒクル (1%の HEC)、30 mg/kg の GPR119 アゴニスト、30 mg/kg の DPP IV 阻害剤または 30 mg/kg の GPR119 アゴニストおよび 30 mg/kg の DPP IV 阻害剤の組み合わせを、マウスに 1 日 1 回投与する。処置を 3 週間継続する。暗周期の前に、食物および体重を毎日記録する。累積体重変化を、各動物について 1 日の体重 - 処置前の体重として算出し、各群についての平均として示す。各動物について食物摂取を毎日測定し、全ての以前の日から動物によって消費された食物の全量と合わせて、累積食物摂取を得て、次いで群について平均化する。研究の終わりに、一晩絶食後、OGTT を行う。

30

#### 【0119】

DPP IV 阻害剤がシタグリブチンである、実施例 6 を実質的に上記のように試験する。この研究において、シタグリブチン単独では、体重または食物摂取は変化しなかった。実施例 6 単独では、処置の第 1 週の間のみに観察された食物摂取および体重増加の両方の穏やかな低下が生じた。シタグリブチンおよび実施例 6 の組み合わせは、研究過程全体にわたって維持された体重および食物摂取の大きな低下を生じた。実施例 6 単独またはシタグリブチンとの組み合わせは、このモデルにおいて血漿グルコースレベルを顕著に変化させなかった。

40

#### 【0120】

従って、本発明の化合物は食物摂取および体重を低下させ、糖尿病の治療において本発明の化合物を使用するための可能性を示す。

## 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	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 デイビッド・ジーン・バレット  
アメリカ合衆国 4 6 2 8 5 インディアナ州インディアナポリス、リリー・コーポレイト・センター、イーライ・リリー・アンド・カンパニー
- (72)発明者 アナ・ベレン・ブエノ・メレンド  
スペイン 2 8 1 0 8 マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 ジェフリー・バーナード・フランシスコビッチ  
アメリカ合衆国 4 6 2 8 5 インディアナ州インディアナポリス、リリー・コーポレイト・センター、イーライ・リリー・アンド・カンパニー
- (72)発明者 ビン・リュウ  
アメリカ合衆国 4 6 2 8 5 インディアナ州インディアナポリス、リリー・コーポレイト・センター、イーライ・リリー・アンド・カンパニー
- (72)発明者 クミコ・タケウチ  
アメリカ合衆国 4 6 2 8 5 インディアナ州インディアナポリス、リリー・コーポレイト・センター、イーライ・リリー・アンド・カンパニー

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 0 3 8 9 7 4 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 5 3 8 0 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 3 2 3 8 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 8 / 0 2 5 7 9 8 ( W O , A 1 )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 D 2 1 1 / 9 6  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4  
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 - 3 1 / 4 9 8 5  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )