

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6119088号
(P6119088)

(45) 発行日 平成29年4月26日 (2017. 4. 26)

(24) 登録日 平成29年4月7日 (2017. 4. 7)

(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 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 27/02 (2006. 01)

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 13/12 (2006. 01)

A 6 1 P 13/12

請求項の数 9 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-516559 (P2015-516559)
 (86) (22) 出願日 平成25年6月6日 (2013. 6. 6)
 (65) 公表番号 特表2015-519379 (P2015-519379A)
 (43) 公表日 平成27年7月9日 (2015. 7. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/061653
 (87) 国際公開番号 W02013/186109
 (87) 国際公開日 平成25年12月19日 (2013. 12. 19)
 審査請求日 平成28年6月6日 (2016. 6. 6)
 (31) 優先権主張番号 12171686.4
 (32) 優先日 平成24年6月12日 (2012. 6. 12)
 (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

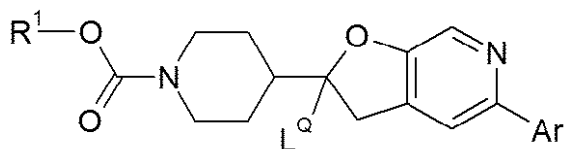
(54) 【発明の名称】 2, 3-ジヒドロ-フロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル-ビペリジン誘導体、それらを含む
 医薬組成物及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I

【化 1】



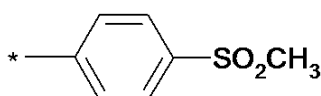
I

(式中

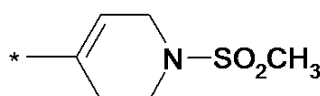
R¹は、少なくとも1個の水素原子がFに置き換わっているC₁₋₄-アルキルから成る群R¹-G1より選択され；

Arは下記

【化 2】



及び



から成る群Ar-G1より選択され；かつ

Lᵀは、H及びC₁₋₃-アルキルから成る群Lᵀ-G1より選択される)

の化合物、又はその塩。

【請求項2】

R¹及びArが請求項1の定義どおりであり；かつ
L^Qが、H及びメチルから成る群L^Q-G2より選択される、
請求項1に記載の化合物、又はその塩。

【請求項3】

R¹が、-CH(CH₃)(CF₃)から成る群R¹-G2より選択される、
請求項1又は2に記載の化合物、又はその塩。

【請求項4】

下記：

- (a) 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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
 - (b) 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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-
エチルエステル、
 - (c) 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2,2,2-トリフルオロ-1
-メチル-エチルエステル、及び
 - (d) 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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル
- から選択される、請求項1に記載の化合物、
そのエナンチオマー、ジアステレオマー、又は塩。

【請求項5】

下記：

- (1) (S)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
 - (2) (R)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
 - (3) (R)-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)-2,3-
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2,2,2-トリフルオロ-1
-メチル-エチルエステル、
 - (4) (S)-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)-2,3-
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2,2,2-トリフルオロ-1
-メチル-エチルエステル、
 - (5) (S)-4-[(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-2,3-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2,2,2-トリ
フルオロ-1-メチル-エチルエステル、
 - (6) (R)-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-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2,2,2-トリ
フルオロ-1-メチル-エチルエステル、
 - (7) (S)-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-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2,2,2-トリ
フルオロ-1-メチル-エチルエステル、
 - (8) (R)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステ
ル、及び
 - (9) (S)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステ
ル
- から選択される、請求項4に記載の化合物、又はその塩。

【請求項 6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物の医薬的に許容できる塩。

【請求項 7】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

Gタンパク質共役型受容体GPR119を活性化することによって媒介される疾患又は状態を治療するための医薬組成物であって、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む、前記医薬組成物。

【請求項 9】

請求項1～5のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容できる塩と1種以上の追加治療薬とを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

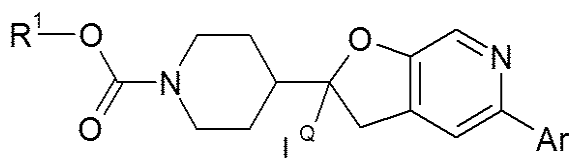
【0001】

発明の分野

本発明は、新規化合物、特に下記式I

【0002】

【化1】



【0003】

(式中、基 R^1 、 L^1 及びArは下記定義どおりである)の化合物、該化合物の調製方法、それらのGタンパク質共役型受容体GPR119のモジュレーターとしての使用、それらの治療的使用方法、特にGタンパク質共役型受容体GPR119の調節によって媒介される疾患及び状態の治療における使用方法、並びにそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

糖尿病は、世界中で1億人以上に影響を与えている重篤な代謝疾患である。USAでは、糖尿病患者は1200万人を超え、毎年600,000の新しい症例が診断されている。糖尿病の罹患率は増加しており、これは特に生活の質及び平均余命の実質的な低下につながる合併症の頻発を意味する。糖尿病関連の微小血管性合併症のため、先進工業国では現在2型糖尿病が成人発症型失明、腎不全及び切断術の最も一般的な原因である。さらに、2型糖尿病は心血管疾患のリスクの2～5倍の上昇と関連する。

UKPDS研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study)は、一般的治療薬、例えばメトホルミン、スルホニル尿素又はインスリンを用いる集中治療は、血糖コントロールの限られた改善(HbA1c値の差異が約0.9%)をもたらすだけであることを示した。さらに、集中治療群の患者でさえ血糖コントロールが経時的に悪化した。これは細胞機能の低下のせいであった。糖尿病は、眼の奥にある網膜への損傷の主要原因でもあり、白内障及び緑内障のリスクを高める。最後に、糖尿病は、特に下肢の神経損傷と関連し、これは患者の痛みを感じる能力に影響を及ぼし、重篤感染症に寄与する。全般的に見て、糖尿病の合併症は世界中で死亡の主要原因の1つである。

【0005】

脂肪症(肥満症)は、カロリー摂取とエネルギー消費との間の不均衡の結果である。それは高度にインスリン抵抗性及び糖尿病と関係がある。しかしながら、肥満症/糖尿病症候群に関与する分子メカニズムはまだ不明である。肥満症発生の初期段階では、インスリン

10

20

30

40

50

分泌の増加がインスリン抵抗性を相殺し、患者を高血糖から保護する。しかしながら、一定期間後には、細胞機能は悪化し、肥満集団の約20%で非インスリン依存性糖尿病が発症する。このように肥満症は糖尿病にとって重要な危険因子になったが、ある群の患者を脂肪蓄積への反応としてインスリン分泌を病的に変化させる因子は現在のところ不明である。肥満症は心血管疾患の発症リスクをも高める。糖尿病は、腎臓の愁訴、眼の愁訴及び神経系の問題の形成にも関係がある。腎症としても知られる腎疾患は、腎臓のろ過機構が破壊され、尿中に過剰量のタンパク質が漏れ出ると始まり、最終的に腎臓が機能しなくなる。従って代謝障害(特に糖尿病、主に2型糖尿病)及びその合併症を予防及び/又は治療するための薬物が医学的に必要である。特に、血糖コントロール、疾患修飾特性並びに心血管疾患の罹患率及び死亡率の低減に関して良い活性を有し、かつより良い安全性プロファイルを有する薬物が要望されている。

10

脂質異常症は、リポタンパク質過剰産生又は欠乏を含めたりポタンパク質代謝の障害である。脂質異常症は、血液中の総コレステロール、LDLコレステロール及びトリグリセリド及び遊離脂肪酸濃度の上昇、並びに高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール濃度の低減によって明らかになる。脂質異常症は、脂質血症の一般的原因である糖尿病を含めた状況で起こることが多い。糖尿病を有する成人では、LDL、HDL、及び総コレステロール、並びにトリグリセリドのレベルを毎年測定することが推奨されている。糖尿病を有する成人に最適なLDLコレステロールレベルは100mg/dL(2.60mmol/L)未満であり、最適なHDLコレステロールレベルは40mg/dL(1.02 mmol/L)以上であり、望ましいトリグリセリドレベルは150mg/dL(1.7mmol/L)未満である。

20

【0006】

GPR119は、主に膵臓の細胞並びに腸のK細胞及びL細胞内で発現されるGタンパク質共役型受容体(GPCR2、RUP3、SNORF25又はGDIRとしても知られる)である。GPR119受容体及びイソ型は、ヒト、ラット、マウス、ハムスター、チンパンジー、アカゲザル、ウシ及びイヌを含めた哺乳類種で同定されている。膵臓内、特に膵臓細胞内でのGPR119の発現は、GPR119受容体はインスリン分泌に影響を与え得るという仮説をもたらした。この受容体の活性化はcAMPシグナル経路を刺激し、これらの細胞内においてcAMPの細胞内レベルを高める。これは該化合物の二重作用によって糖尿病状態の改善につながるであろう：細胞内のcAMPの刺激はこれらの細胞内のGPR119の活性化によって直接起こり、さらに消化管からのGIP及びGLP-1及びPYYのような神経内分泌ペプチドの放出の刺激によって間接的に生じる。これらのペプチドの放出は、例えば食物摂取に対してさらなる有利な効果、胃内容排出及び他のまだ未知の機能をも有し得る。また、GPR119作動薬は細胞機能及び細胞質量の改善をもたらすと期待され得る。実際に、GPR119の活性化はグルコース依存様式でインスリン分泌をin-vitro及びin-vivo(げっ歯類)で刺激する。2つの内因性リガンドであるリゾホスファチジルコリン(LPC)とオレイルエタノールアミド(OEA)並びにより強力なGPR119作動薬の発見は、GPR119を低血糖のリスクなしで血漿グルコースを下げることによって血糖コントロールを促進することができるインスリンとインクレチン(GLP-1及びGIP)の両方の分泌促進物質受容体として特徴づけた(Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 744-751; Cell Metabolism 2006, 167-175; Endocrinology 2007, 2601-9)。最近、GPR119作動薬は低血糖のリスクなしで糖尿病げっ歯類の血糖レベルを効率的に下げることが示された。GPR119ノックアウト動物は、GPR119作動薬によって誘発されたインスリンとインクレチンの両分泌がGPR119受容体に依存性であることを示した。さらに、スプラグドローラットにおいてGPR119作動薬が食物摂取を減らし、減量をもたらすことが分かった。従ってGPR119作動薬は代謝疾患に治療効果を有すると期待され得る。該疾患の例としては、1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能不良、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、症候群X、代謝症候群、肥満症、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(骨粗しょう症、関節リウマチ又は変形性関節症等)が挙げられる。

30

40

【0007】

比較及びさらなる情報のためには下記文献をも参照されたい。

50

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】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、Gタンパク質共役型受容体GPR119に対して活性な新規化合物、特に新規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である。

本発明の別の目的は、Gタンパク質共役型受容体GPR119の作動薬である新規化合物、特に新規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である。

本発明のさらなる目的は、in vitro及び/又はin vivoでGタンパク質共役型受容体GPR119への活性化効果を有する化合物であって、それらを薬物として使用するのに適した薬理的及び薬物動態学的特性を有する新規化合物、特に新規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である。

20

本発明のさらなる目的は、有効なGPR119作動薬、特に代謝障害、例えば糖尿病、脂質異常症及び/又は肥満症の治療のためのGPR119作動薬を提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者のGタンパク質共役型受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物を含んでなる医薬組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物と、1種以上の追加治療薬との組み合わせを提供することである。

本発明のさらなる目的は、新規化合物、特に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である。

30

本発明のさらなる目的は、新規化合物の合成方法に適した出発化合物及び/又は中間化合物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、前述及び後述の記載並びに実施例によって当業者には明らかになる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の対象

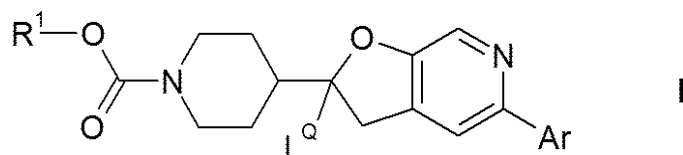
今や以下にさらに詳述する本発明の化合物が驚くべきかつ特にGPR119作動薬として特に有利な特性を有することを見い出した。

40

従って第一態様では、本発明は下記式I

【0010】

【化2】



【0011】

(式中

50

R¹は、少なくとも1個の水素原子がFに置き換わっているC₁₋₄-アルキルから成る群R¹-G1より選択され；

Arは下記

【 0 0 1 2 】

【 化 3 】



【 0 0 1 3 】

から成る群Ar-G1より選択され；かつ

L^Qは、H及びC₁₋₃-アルキルから成る群L^Q-G1より選択される)

の化合物

(そのいずれの互変異性体及び立体異性体をも含めて)、

又はその塩、

又はその溶媒和物若しくは水和物

に関する。

【 0 0 1 4 】

さらなる態様では、本発明は、一般式Iの化合物の調製方法及びこれらの方法における新規中間化合物に関する。

本発明のさらなる態様は、本発明の一般式Iの化合物の塩、特にその医薬的に許容できる塩に関する。

さらなる態様では、本発明は、本発明の一般式Iの1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容できる塩を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び / 又は希釈剤と一緒に含んでよい医薬組成物に関する。

さらなる態様では、本発明は、治療が必要な患者のGタンパク質共役型受容体GPR119を活性化することによって媒介される疾患又は状態の治療方法において、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法に関する。

本発明の別の態様により、治療が必要な患者の代謝疾患又は障害の治療方法において、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

本発明の別の態様により、前述及び後述の治療方法用の薬物の製造のための一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩の使用を提供する。

本発明の別の態様により、前述及び後述の治療方法で使用するための一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩を提供する。

さらなる態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役型受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療が必要な患者に治療的に有効な量の一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩を、治療的に有効な量の1種以上の追加治療薬と組み合わせて投与する工程を含む方法に関する。

さらなる態様では、本発明は、Gタンパク質共役型受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療のための、1種以上の追加治療薬と組み合わせた一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩の使用に関する。

さらなる態様では、本発明は、一般式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩と、1種以上の追加治療薬とを含み、任意に1種以上の不活性な担体及び / 又は希釈剤と一緒に含んでよい医薬組成物に関する。

前述及び後述の明細及び実験パートから当業者には本発明の他の態様が明らかになる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

詳細な説明

特に指定のない限り、基、残基、及び置換基、特にAr、R¹及びL^Qは上記及び後記定義ど

10

20

30

40

50

おりである。残基、置換基、又は基が化合物に複数回現れる場合、それらは同一又は異なる意味を有してよい。本発明の化合物の個々の基及び置換基のいくつかの好ましい意味を以下に与える。これらの定義のいずれをもそれぞれ互いに組み合わせてよい。

R¹ :

R¹-G1 :

基R¹は好ましくは前記及び後記定義どおりの群R¹-Gから選択される。

R¹-G2 :

一実施形態によれば、基R¹は、-CH(CH₃)(CF₃)から成る群R¹-G2より選択される。

Ar :

Ar-G1 :

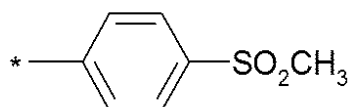
基Arは好ましくは前記及び後記定義どおりの群Ar-G1から選択される。

Ar-G2 :

一実施形態では、基Arは下記

【0016】

【化4】



【0017】

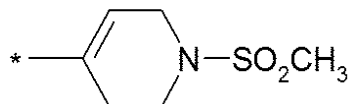
から成る群Ar-G2より選択される。

Ar-G3 :

一実施形態では、基Arは下記

【0018】

【化5】



【0019】

から成る群Ar-G3より選択される。

L^Q :

L^Q-G1 :

基L^Qは好ましくは前記及び後記定義どおりの群L^Q-G1から選択される。

L^Q-G2 :

別の実施形態では、基L^Qは、H及びメチルから成る群L^Q-G2より選択される。

L^Q-G3 :

別の実施形態では、基L^Qは、Hから成る群L^Q-G3より選択される。

L^Q-G4 :

別の実施形態では、基L^Qは、メチルから成る群L^Q-G4より選択される。

以下、式Iの化合物の好ましい実施形態を一般式(1.1)~(1.5)を用いて記述する。これらには、そのいずれの互変異性体及び立体異性体、溶媒和物、水和物及び塩、特にその医薬的に許容できる塩をも包含される。

【0020】

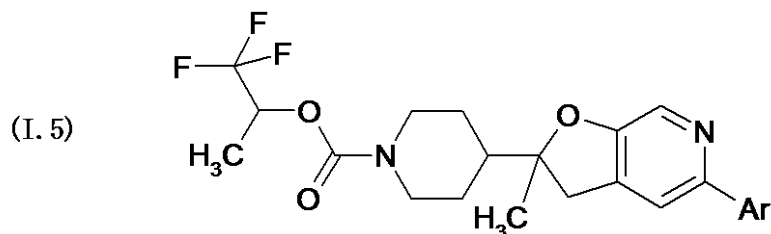
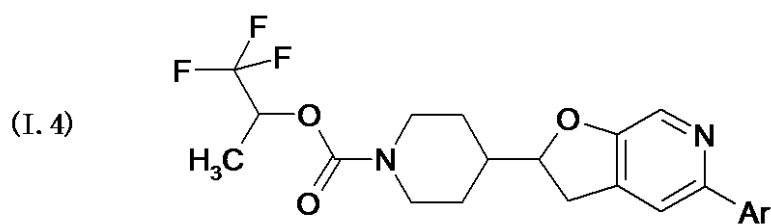
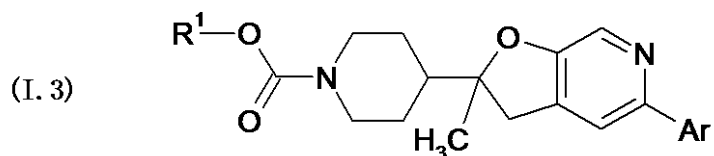
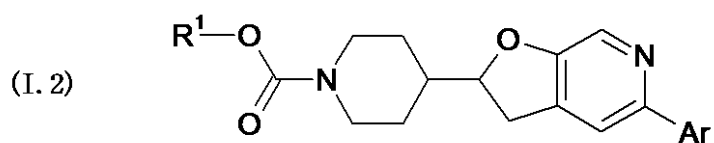
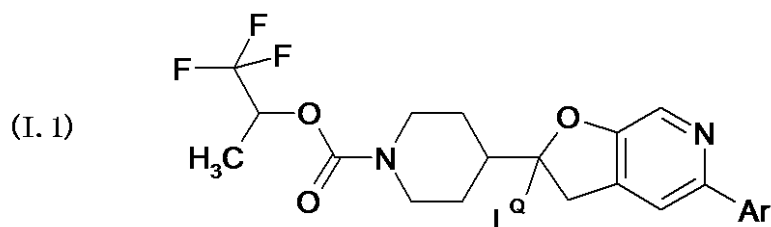
10

20

30

40

【化6】



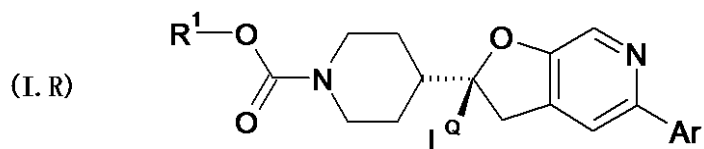
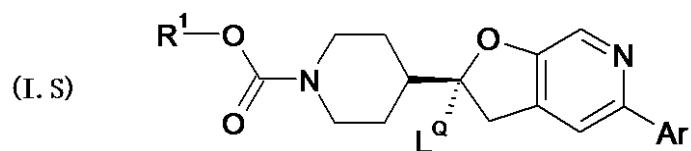
【0021】

ここで、上式(I.1)～(I.5)中、基 R^1 、 L^Q 及びArは前記及び後記定義どおりである。

式Iの化合物のさらなる好ましい実施形態は一般式(I.R)及び(I.S)により表される。これらには、そのいずれの互変異性体及び立体異性体、溶媒和物、水和物及び塩、特にその医薬的に許容できる塩をも包含される。

【0022】

【化7】



【0023】

ここで、上式(I.R)及び(I.S)中、基 R^1 、 L^Q 及びArは、前記及び後記定義どおりである。

本発明の好ましい下位概念の実施形態の例を下表に示す。表中、各実施形態の各置換基は前述した定義に従って定義しており、かつ式Iの全ての他の置換基は前述した定義に従

10

20

30

40

50

って定義してある。

【 0 0 2 4 】

実施形態	式	R ¹ -	Ar-	L ^q -
E-1	I	R ¹ -G1	Ar-G1	L ^q -G1
E-2	I	R ¹ -G2	Ar-G2	L ^q -G2
E-3	I	R ¹ -G2	Ar-G3	L ^q -G2
E-4	I	R ¹ -G2	Ar-G1	L ^q -G3
E-5	I	R ¹ -G2	Ar-G1	L ^q -G4
E-6	I, R	R ¹ -G1	Ar-G1	L ^q -G1
E-7	I, R	R ¹ -G2	Ar-G2	L ^q -G2
E-8	I, R	R ¹ -G2	Ar-G3	L ^q -G2
E-9	I, R	R ¹ -G2	Ar-G1	L ^q -G3
E-10	I, R	R ¹ -G2	Ar-G1	L ^q -G4
E-11	I, S	R ¹ -G1	Ar-G1	L ^q -G1
E-12	I, S	R ¹ -G2	Ar-G2	L ^q -G2
E-13	I, S	R ¹ -G2	Ar-G3	L ^q -G2
E-14	I, S	R ¹ -G2	Ar-G1	L ^q -G3
E-15	I, S	R ¹ -G2	Ar-G1	L ^q -G4
E-16	I, 1	-	Ar-G1	L ^q -G1
E-17	I, 1	-	Ar-G1	L ^q -G2
E-18	I, 1	-	Ar-G1	L ^q -G3
E-19	I, 1	-	Ar-G1	L ^q -G4
E-20	I, 1	-	Ar-G2	L ^q -G2
E-21	I, 1	-	Ar-G3	L ^q -G2
E-22	I, 2	R ¹ -G1	Ar-G1	-
E-23	I, 2	R ¹ -G2	Ar-G1	-
E-24	I, 2	R ¹ -G1	Ar-G2	-
E-25	I, 2	R ¹ -G1	Ar-G3	-
E-26	I, 3	R ¹ -G1	Ar-G1	-
E-27	I, 3	R ¹ -G2	Ar-G1	-
E-28	I, 3	R ¹ -G1	Ar-G2	-
E-29	I, 3	R ¹ -G1	Ar-G3	-
E-30	I, 4	-	Ar-G1	-
E-31	I, 5	-	Ar-G1	-

【 0 0 2 5 】

特に好ましい化合物については、それらの互変異性体及び立体異性体、その塩、又はそのいずれの溶媒和物若しくは水和物を含め、後記実験セクションで述べる。

本発明の好ましい化合物は以下のとおりである。

- (a) 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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルテストル、
- (b) 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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルテストル、
- (c) 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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルテストル、及び
- (d) 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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル
(そのいずれの互変異性体及び立体異性体、又はその塩、溶媒和物若しくは水和物をも含めて)。

本発明の化合物例として下記化合物が挙げられる。

- (1) (S)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
- (2) (R)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
- (3) (R)-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)-2,3-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
- (4) (S)-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)-2,3-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
- (5) (S)-4-[(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-2,3-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
- (6) (R)-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-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
- (7) (S)-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-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、
- (8) (R)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル、及び
- (9) (S)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

(そのいずれの互変異性体及び立体異性体、又はその塩、溶媒和物若しくは水和物をも含む)。

【0026】

本発明の化合物及びそれらの中間体は、当業者に知られ、また有機合成の文献に記載されている合成方法を利用して得ることができる。好ましくは、さらに完全に後述する、特に実験セクションに記載する調製方法に類似して化合物を得る。場合によっては反応スキームを実行する際に採用する順序を変えてもよい。当業者には知られているが、本明細書に詳述していない、これらの反応の変形を使用してもよい。以下のスキームを検討すると、当業者には本発明の化合物の一般的調製方法が明らかになるであろう。出発化合物は商業的に入手可能であり、或いは文献又は本明細書に記載の方法で調製可能であり、或いは類似又は同様の方法で調製し得る。反応を行なう前に、化合物のいずれの対応する官能基をも通常の保護基を用いて保護することができる。これらの保護基は、当業者が精通している方法を利用して反応順序内の適切な段階で再び切断可能である。

【0027】

L^Q がHである、本発明の化合物I'は、スキーム1に概略を示す合成経路を用いて入手可能であり； R^1 及びArは前記及び後記定義どおりの意味を有する。化合物1から出発して、フロ[2,3-c]ピリジンの部分的還元により目標化合物が得られる。遷移金属触媒の存在下で還元剤として水素を用いて反応を行なうのが好ましい。適切な遷移金属触媒はNi、Pd、Pt、Ir、及びRhから誘導され、例えばラネーニッケル、炭素Pd、炭素Pt、炭素Rh、 PtO_2 、及び Rh_2O_3 であってよい。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等、酢酸、又はその混合物中、

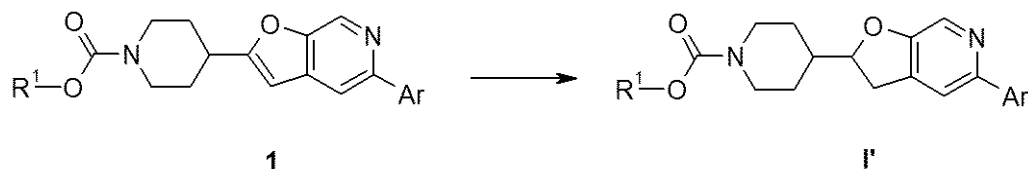
1～100バールの水素圧、0～120℃で還元を行なうのが好ましい。或いは、水素の代わりにギ酸又はホルマートを還元剤として使用してもよい。

還元剤としてシラン又はナトリウムアマルガムを用いて還元を達成してもよい。シランを用いる還元は、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、その混合物中トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、又は溶媒なしでトリフルオロ酢酸中トリエチルシランを用いて、-20～120℃で還元を行なう。ナトリウムアマルガムは、水酸化ナトリウム又は炭酸水素ナトリウムを含む水溶液中で用いられることが多い。

スキーム1

【0028】

【化8】



【0029】

化合物1は、スキーム2に示すように、2つの置換可能なハロゲン又は擬ハロゲン基を有する化合物4から得ることができ；R¹及びArは前記及び後記定義どおりの意味を有する。ハロゲン又は擬ハロゲン基を有している2個の炭素原子の反応性に応じて、スキーム2の上段と下段に示す順序に従って2つのカップリング相手6及び5を導入する。両残基は好ましくは遷移金属触媒反応によって、好ましくはパラジウム、ニッケル、銅、又は鉄種に媒介されて付着するのが好ましい。活性触媒は、遷移金属と、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、任意に置換されていてもよいビフェニル-ジシクロヘキシル-ホスフィン、任意に置換されていてもよいビフェニル-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、若しくはトリフルリルホスフィン等、ホスファイト、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、若しくはニトリル等の配位子との錯体、パラジウム炭素又は鉄若しくはパラジウムのナノ粒子等の遷移金属の元素形、或いはフッ化物、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等の塩であってよい。Ar-Mは、好ましくはArのボロン酸、トリフルオロボラート、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、そのまま又は亜鉛アセチリドとして使用するのが好ましい。求核試薬に応じて、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、又はその混合物中、-10～160℃で反応を行なうのが好ましい。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等、水酸化カリウム等の水酸化物源又は炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、及びエチルジイソプロピルアミン等のアミン、酸化銀又は銀トリフラート等の銀塩、並びに/或いは塩化銅又はチオフェン-2-カルボン酸銅等の銅塩等の添加剤が有益なことがあり、或いは反応の進行に不可欠なことさえある。アルキン5と1つの求電子試薬2又は4のカップリングの条件は、その後の環化をも引き起こし、ひいてはフロ[2,3-c]ピリジンをもたらし得る。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中、20～140℃でPd(PPh₃)₂Cl₂、CuI、及びトリエチルアミンを用いてフロ[2,3-c]ピリジンを直接得ることができる。中間体アルキンが得られる場合、例えば、テトラヒドロフラン中、50～70℃でBu₄NFを用いて、又は高温で水溶液中のNaOHを用いて、又は任意にNEt₃の存在下、高温でN,N-ジメチルホルムアミド中CuI若しくはCuCNを用いて、又はCH₂Cl₂若しくはテトラヒドロフラン中AuCl(PPh₃)及びAgOSO₂CF₃を用いて、又は任意にトリフルオロ酢酸の存在下、CH₂Cl₂中AgOSO₂CF₃を用いて、又はPd、例えばPdCl₂を用いて、又はRh等の他の遷移金属を用いて別々の工程でフロ[2,3-c]ピリジンを形成することができる。環化する酸素(アルキニル基を有する炭素原子の次の炭素原子にある酸素)がアザヘテロ環式基のア

10

20

30

40

50

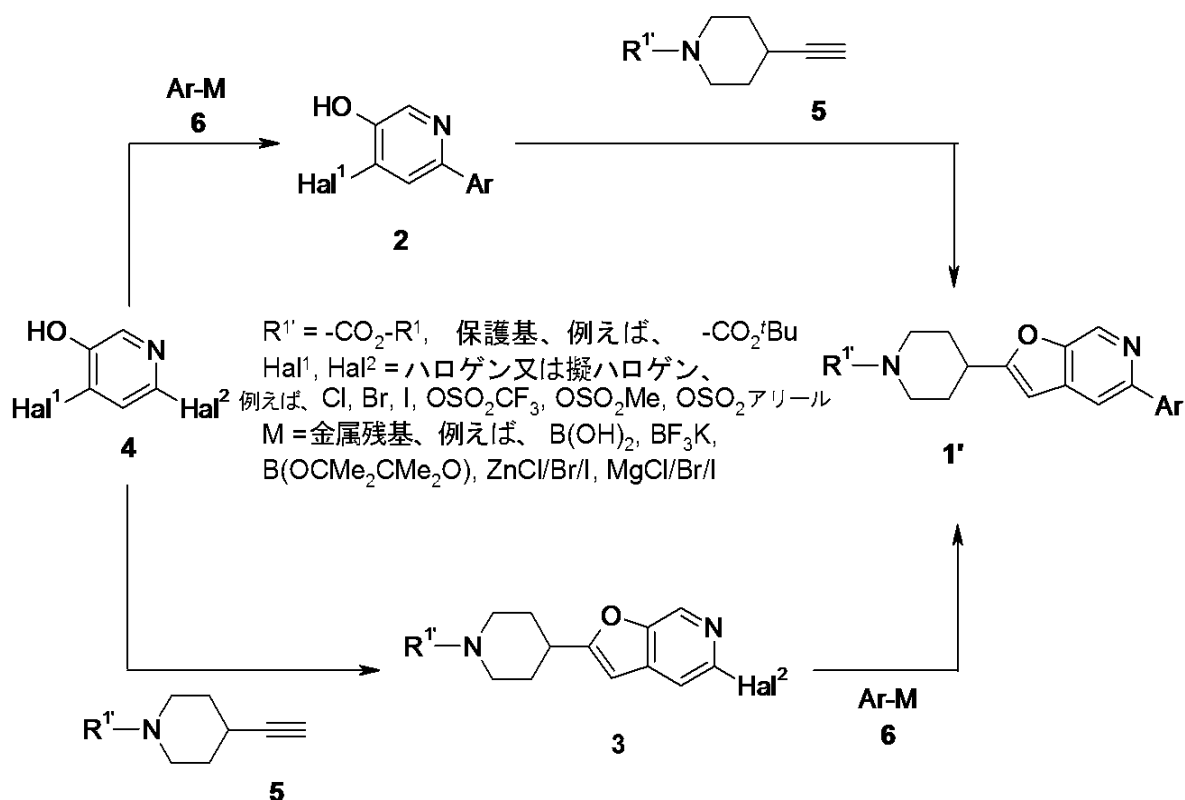
ミド基に埋め込まれている集まり（アミドN上の付加基が該反応条件下で切断できるという条件で）からフロ[2,3-c]ピリジンを構築してもよい(例えばSynthesis 2007, 3117参照)。

示した反応相手(反応する炭素)の反応性を逆にしてもよく、すなわち化合物2、3、及び4は、Mを有する求核試薬であり、化合物5及び6は、Hal¹又はHal²を有する求電子試薬であり、同一又は同様の条件下で同一の生成物を与える。

スキーム2

【0030】

【化9】



【0031】

スキーム3は本発明の化合物への別の合成経路を示し； R^1 、 L^Q 及びArは前記及び後記定義どおりの意味を有する。このシーケンスは、炭素求核試薬又は水素化物のケトン12への付加から始まってアルコール13を得る。還元、水素化物の付加は、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等の複合金属水素化物を用いて行なうのが好ましい。水素化ホウ素ナトリウムは一般的に水溶液又はアルコール溶液中、 $-20 \sim 100$ で使用するが、他の試薬はジクロロメタン、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、又はその混合物中、 $-80 \sim 60$ で用いるのが好ましい。還元は、1つのエナンチオマーのみを手にする立体選択的の様式で、例えば、コーリー・バクシ・柴田(Corey-Bakshi-Shibata)(CBS)還元条件を用いて行なってもよい。炭素求核試薬の付加はアルキル金属化合物を用いて達成可能であり、この金属は正電荷を持つ群、例えばLi、Mg、Ce、Zn、及び/又はIn等の金属が挙げられる。Li、Mg、又はCe化合物を用いる付加は、テトラヒドロフラン、エーテル、1,4-ジオキサン、トルエン、ヘキサン、又はその混合物中、 $-80 \sim 10$ の低温で行なうのが好ましい。Zn及びInカルボアニオンは反応性が低く、付加させるのに一般的に $-20 \sim 80$ のより高い温度を必要とする。後者のカルボアニオンの特定種は水溶液又はアルコール溶液中で用いてよい。

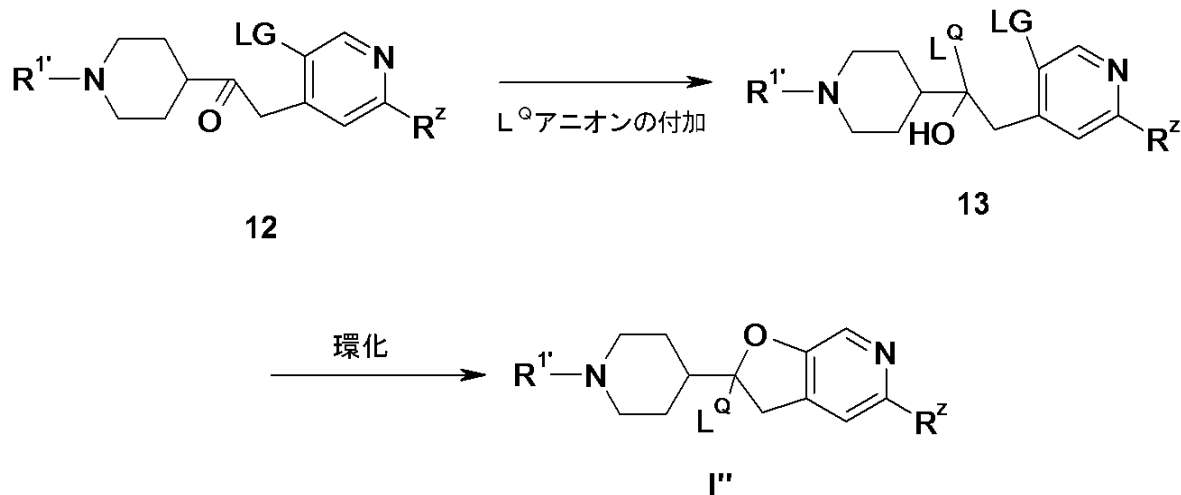
脱離基LGの酸素による分子内置換が目標化合物I'を与える。LGがF、 SO_2C_{1-4} -アルキ

ル、SO₂-アリール、又はNO₂に等しい場合、NaH、CaH₂、BuLi、KO^tBu、又はKOH等の塩基の存在下、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、又はその混合物中、20~200 で反応を行なうのが好ましい。LGがCl、Br、又はIの場合、Pd又はCu種等の遷移金属触媒の存在下で反応を行なうのが好ましい。

スキーム3

【0032】

【化10】



R' = -CO₂-R¹ 又は保護基、例えば、-CO₂^tBu

LG = 脱離基、例えば、F、Cl、Br、I、OSO₂C₁₋₄-アルキル、SO₂アリール、NO₂

R^Z = Ar 又は例えば、上述したようにArの導入を許容する基

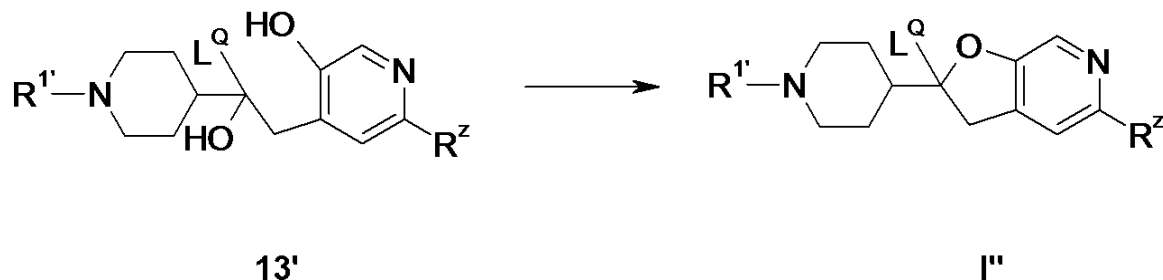
【0033】

ジヒドロフラン環は、芳香環にさらにヒドロキシを有する化合物13'から形成してもよい。ヘテロ芳香族O基による脂肪族OH基の分子内置換は、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、又はその混合物中、-30~100 でホスフィン及びアゾカルボン酸エステル又はアミドを用いて達成し得る(光延反応)。この変換ではトリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィンをアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ-(4-クロロベンジル)、アゾジカルボン酸ジベンジル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、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と併用するのが一般的な組み合わせである。或いは、脂肪族OH基をCl、Br、I、OSO₂CH₃、及びOSO₂Ph等の脱離基に変換してから塩基性条件下で、芳香族Oに置き換えてよい。好適な塩基は、例えば、炭酸塩、例えばCs₂CO₃及びK₂CO₃、水素化物、例えばNaH、アルコラート、例えばNaOMe及びKO^tBu、水酸化物、例えばKOH及びNaOHであり、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、及びその混合物中で使用するのが好ましい。エナンチオマー的に富化されたか又は純粋な出発化合物を使用するという条件で、脂肪族ヒドロキシ基が立体配置の完全反転を伴って置換されて、エナンチオマー的に富化されたか又は純粋な生成物を供給するように反応を行なうことができる。

スキーム4

【0034】

【化 1 1】



$R^{1'} = -CO_2-R^1$ 又は保護基、例えば、 $-CO_2^tBu$

$R^Z = Ar$ 又は例えば、上述したようにArの導入を許容する基

10

【0035】

スキーム5に描写するように中間体12を入手することができ； R^1 及びArは前記及び後記定義どおりの意味を有する。カルボン酸誘導体14を、芳香環に付着したアニオン性炭素中心を有する芳香族化合物15と混合して中間体12'を与えることができる(経路a.)。好適なカルボン酸誘導体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であってよく、好ましい求核試薬前駆体15はEWG=Hから誘導される。この反応は、化合物15を脱プロトンしてアニオンを発生させる塩基によって媒介され、このアニオンが14のカルボン酸官能基に付加して12'を与える。最も好ましい塩基はアミド、例えば $LiN(SiMe_3)_2$ 及び LiN^iPr_2 から選択され、これらはトルエン、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、又はその混合物等の溶媒中で使用してよい。EWGに関してH以外の基を有する化合物12'では、より弱い塩基を使用し得る。これらの場合のEWG基はその後に加水分解、次いでEWG=エステル若しくはシアノに適した脱炭酸、又はEWG=ニトロ若しくはスルホニルに適した還元によって除去し得る。

20

化合物16及び17の組み合わせは中間体12の別の合成方法である(経路b.)。カップリング相手の反応性に応じて、遷移金属触媒の存在下で又はいずれの添加剤もなしで最もよく反応が行なわれる。例えば、ボロン酸($M=B(OH)_2$)を有する化合物16と、カルボン酸クロリド($X=Cl$)を有する化合物17とを、Pd触媒、例えば $Pd(PPh_3)_4$ 、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℃で結合することができる。M=Li又はMgClの化合物16は、カルボキサミド基($X=N(OMe)Me$)を有する求電子試薬17と調和し得る。この反応は通常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、又はその混合物中、-70～40℃で、必要に応じて $CeCl_3$ 等の添加剤の存在下で行なわれる。化合物12''は遷移金属、例えば炭素Pd、又は水素化物、例えば $[CuH(PPh_3)]_6$ の存在下で水素又はホルマートをを用いる二重結合の還元により中間体12に変換し得る。

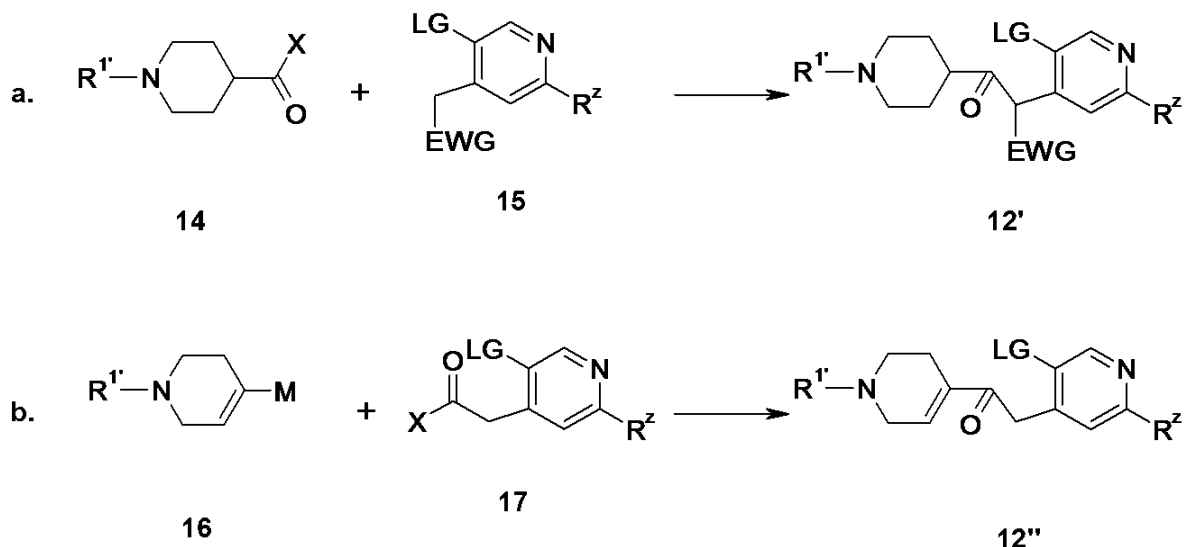
30

スキーム5

【0036】

40

【化 1 2】



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

$R^z = \text{Ar}$ 又は例えば、上述したようにArの導入を許容する基

EWG = H 又は電子求引基、例えば、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、CN、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 NO_2

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

M = 金属残基、例えば、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 BF_3K 、 $\text{B}(\text{OCMe}_2\text{CMe}_2\text{O})$ 、 $\text{ZnCl}/\text{Br}/\text{I}$ 、 $\text{MgCl}/\text{Br}/\text{I}$ 、 CeCl_2

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

【0037】

示した合成経路は保護基の使用に頼り得る。

例えば、存在する潜在的に反応性の基、例えばヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はイミノ等は、反応後に再び切断される通常の保護基で反応中は保護することができる。それぞれの官能性に適した保護基及びそれらの除去は当業者に周知であり、有機合成の文献に記載されている。

上述したように一般式Iの化合物を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割することができる。従って、例えば、cis/trans混合物をそれらのcis及びtrans異性体に分割することができ、ラセミ化合物をそれらのエナンチオマーに分離することができる。

cis/trans混合物は、例えば、クロマトグラフィーによってそのcis及びtrans異性体に分割し得る。ラセミ体として存在する一般式Iの化合物は、それ自体既知の方法でそれらの光学対掌体に分離可能であり、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それ自体既知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶を用いてそれらの異なる物理化学的性質を利用することによりそれらのジアステレオマーに分割することができ；その後得られた化合物がラセミ体の場合、それらを上述したようにエナンチオマーに分割することができる。

ラセミ体は、キラル相上のカラムクロマトグラフィー又は光学活性溶媒からの結晶化によって或いはラセミ化合物と塩又はエステル若しくはアミド等の誘導体を形成する光学活性物質と反応させることによって分割するのが好ましい。塩基性化合物ではエナンチオマー的に純粋な酸と塩を形成し、酸性化合物ではエナンチオマー的に純粋な塩基と塩を形成することができる。ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマー的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体、又はアルコールを用いて形成される。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、例えば溶解度の差を利用することにより達成することができ；適切な薬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遊離対掌体が放出され得る。該目的に普通に

用いられる光学活性酸は、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトロイル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、ショウノウスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、又はキナ酸のD型又はL型である。補助残基として利用可能な光学活性アルコールは、例えば、(+)又は(-)メントールであったよく、またアミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+)又は(-)メンチルオキシカルボニルであり得る。

上述したように、式Iの化合物を塩、特に医薬品用途では医薬的に許容できる塩に変換することができる。本明細書では、「医薬的に許容できる塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を作ることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を意味する。

本発明の化合物は、本発明の化合物を得るために当業者にとって文献公知の方法と併用してもよい、下記実施例で述べる方法を用いて有利に得ることもできる。

10

【0038】

用語及び定義

本明細書で具体的に定義しない用語には、本開示及び文脈を考慮して当業者がそれらに与えるであろう意味を与えるものとする。しかしながら、本明細書で使用する場合、反対の意味に特定していない限り、下記用語は、指示した意味を有し、下記慣例を順守する。

用語「本発明に従う化合物」、「式(I)の化合物」、「本発明の化合物」等は、本発明の式(I)の化合物をそれらの互変異性体、立体異性体及びその混合物並びにその塩、特に医薬的に許容できる塩、並びに該化合物の溶媒和物及び水和物（その該互変異性体、立体異性体及び塩の溶媒和物及び水和物を含めて）を含めて意味する。

用語「治療」及び「治療する」は、防止的、すなわち、予防的、又は治療的、すなわち根治的及び/又は対症的（緩和的）療法の両方を包含する。従って、用語「治療」及び「治療する」は、前記状態を特に顕性形態で既に発症している患者の治療法を含む。治療法は、特定適応症の症状を軽減するための対症療法或いは適応症の状態を逆転若しくは部分的に逆転させるため又は疾患の進行を停止若しくは減速するための原因療法であってよい。従って、例えば、ある期間にわたる治療法としてのみならず長期治療のために本発明の組成物及び方法を使用し得る。さらに用語「治療」及び「治療する」は予防的治療、すなわち、前述した状態を発症するリスクのある患者の治療を含み、これにより前記リスクを低減する。

20

本発明が治療を必要とする患者に言及するとき、それは主に哺乳動物、特にヒトの治療に関する。

30

用語「治療的に有効な量」は、(i)本明細書に記載の特定疾患又は状態を治療又は予防するか、(ii)本明細書に記載の特定疾患又は状態の1つ以上の症状を減弱、改善、又は排除するか、或いは(iii)本明細書に記載の特定疾患又は状態の1つ以上の症状の発生を予防するか又は遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。

本明細書で使用する用語「調節される」又は「調節すること」又は「調節する」は、特に指定のない限り、本発明の1種以上の化合物でGタンパク質共役型受容体GPR119の活性化を指す。

本明細書で使用する用語「媒介される」又は「媒介すること」又は「媒介する」は、特に指定のない限り、(i)本明細書に記載の特定疾患又は状態の予防を含めた治療、(ii)本明細書に記載の特定疾患又は状態の1つ以上の症状の減弱、改善、又は排除、或いは(iii)本明細書に記載の特定疾患又は状態の1つ以上の症状の発生の予防又は遅延を指す。

40

本明細書で使用する用語「置換される」は、指定原子、基又は部分上のいずれかの1個以上の水素が指示群からの選択枝に置き換わることを意味する。但し、原子の通常の原子価を超えず、かつ該置換が許容できる安定な化合物をもたらすことを条件とする。

以下に定義する基(group)、基(radical)、又は部分では、基に先行して炭素原子数を特定することが多く、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を意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基では、最後の指名サブ基がその基の付着点であり、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、該置換基が付着しているコア又は基に C_{1-3} -アルキル基が結合している。

50

本発明の化合物を化学名の形でも式としても示してある場合、いずれの矛盾が生じても式が優先するものとする。

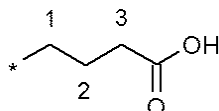
サブ式ではアスタリスク(*)を用いて、定義どおりのコア分子に連結される結合を表すことができる。

置換基の原子の数は、置換基が付着しているコア又は基に最も近い原子から始める。

例えば、用語「3-カルボキシプロピル基」は下記置換基を表す。

【0039】

【化13】



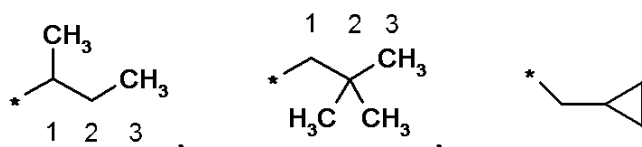
10

【0040】

式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3炭素原子に付着している。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-」基は下記基を表す。

【0041】

【化14】



20

【0042】

サブ基ではアスタリスクを用いて、定義どおりのコア分子に連結される結合を表すことができる。

基の定義では、「式中、各X、Y及びZ基は任意に~で置換されていてもよい」等の表現は、各基X、各基Y及び各基Zがどれもそれぞれ別々の基として又はそれぞれ構成基の一部として定義どおりに置換されていてもよいことを意味する。例えば定義「R^{ex}はH、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルキル-O-を表し、ここで、各アルキル基は任意に1つ以上のL^{ex}で置換されていてもよい」等は、用語アルキルを含む前記基のそれぞれ、すなわちC₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル及びC₁₋₃-アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が定義どおりのL^{ex}で置換されていてもよいことを意味する。

30

特に指定のない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲を通じて、所定の化学式又は化学名はその互変異性体並びに全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体(例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等...)及びラセミ体並びに別々のエナンチオマーの異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又はいずれかの前記形態の混合物(該異性体及びエナンチオマーが存在する場合)、並びにその医薬的に許容できる塩を含めた塩及び例えば水和物等のその溶媒和物(遊離化合物の溶媒和物又は該化合物の塩の溶媒和物を含めて)をも包含するものとする。

40

「医薬的に許容できる」という表現は、本明細書では、妥当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、又は他の問題若しくは合併症なしでヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適し、かつ合理的な利益/危険比で釣り合っている当該化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を表すために用いられる。

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容できる塩」は、親化合物が、その酸塩又は塩基塩を作ることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を表す。

例えば本発明の化合物の精製又は単離に役立つ、上述したもの以外の酸の塩(例えばトリフルオロ酢酸塩)も本発明の一部を構成する。

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{1-n}-アルキル」(nは1~nの整数である)は、1~n個のC原子を有する非環式飽和分岐又は直鎖炭化水素基を意味する。例えば用語C₁₋₅-

50

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

上で与えた用語の多くは式又は基の定義中で繰り返し使用されることがあり、いずれの場合も互いに独立に上記意味の1つを有し得る。

【0043】

薬理学的活性

下記アッセイを用いて本発明の化合物の活性を実証することができる。

本発明の化合物はGタンパク質共役型受容体GPR119の活性を調節する。PerkinElmer製のAlphaScreen cAMPアッセイキット(Cat.No.# 6760625R)を用いて、GPR119の活性化及び分子内cAMP濃度の刺激に及ぼす本発明の化合物の効果を決定する。

MIN6細胞[Miyazaki J et al., Endocrinology.1990 Jul;127(1):126-32]にヒトGPR119 cDNA用発現ベクター(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、50 μM の β -メルカプトエタノール、0.3mg/mLのGenitacin、2mMのGlutaMAX中、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 で培養する。アッセイのため、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(Perkin Elmer) ; 10000個の細胞/ウェル ; 50 μL)に播種する。次に、蓋をかぶせたプレートに37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 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、10 μL の試験化合物を添加し、化合物を刺激緩衝液(140mM NaCl、3.6mM KCl、0.5mM NaH_2PO_4 、0.5mM MgSO_4 、1.5mM CaCl_2 、10mM Hepes、5mM NaHCO_3 ; pH 7.4。0.5mM IBMX及び0.1% BSA、最終DMSO濃度は1%)を用いて希釈する。室温(約20 $^{\circ}\text{C}$)での45分のインキュベーション後、AlphaScreen cAMPアッセイキット(Cat.No.# 6760625R ; PerkinElmerから)を用いてcAMP濃度を決定する。10 μL のビオチン-cAMP(溶解緩衝液(5mM Hepes(pH 7.4)、0.1% BSA、0.5% Tween)中の最終濃度1U/ウェル)及び10 μL のBead溶液(溶解緩衝液中の最終濃度1U/ウェル)を加える。プレートを室温でさらに2時間インキュベートする。cAMP標準曲線を用いてAlpha ScreenカウントからcAMP濃度を計算する。適切なソフトウェア(Graphpad Prism)を用いて EC_{50} 値及び陽性対照に基づく最大値を計算することによってデータ解析を行なう。本発明の化合物は、細胞内cAMPレベルを3~5の範囲で高める。

本発明の化合物は、典型的に約1nM~約10 μM 、好ましくは1 μM 未満、さらに好ましくは100nM未満の EC_{50} 値を有する。

本発明の化合物の EC_{50} 値を下表に示す。化合物番号は、実験セクションの実施例番号に相当する。

【0044】

実施例	EC_{50} [nM]	実施例	EC_{50} [nM]	実施例	EC_{50} [nM]
1	5	2	6	3	6
4	5	5	109	6	7
7	3	8	4	9	1

【0045】

本発明の一般式(I)の化合物は、その対応する塩を含め、Gタンパク質共役型受容体GPR119の活性、特にアゴニスト活性を調節するそれらの能力を考慮すると、理論上はGタンパク質共役型受容体GPR119の活性化によって影響を受け得るか又は媒介される全ての当該疾患又は状態の治療に適している。

従って、本発明は薬物としての一般式Iの化合物に関する。

さらに、本発明は、患者、特にヒトのGタンパク質共役型受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療及び/又は予防のための、本発明の一般式Iの化合物又

10

20

30

40

50

は医薬組成物の使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物のGタンパク質共役型受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療が必要な患者、好ましくはヒトに治療的に有効な量の本発明の化合物又は医薬組成物を投与する工程を含む方法に関する。

Gタンパク質共役型受容体GPR119の作動薬によって媒介される疾患及び状態は、代謝疾患又は状態を包含する。

一態様によれば、本発明の化合物及び医薬組成物は、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、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等)、代謝性アシドーシス又はケトーシス、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、代謝症候群、様々な起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症と関連疾患、肥満症、高血圧症、慢性心不全、浮腫及び高尿酸血症の治療に特に適している。

10

本発明の化合物及び医薬組成物は、細胞変性、例えば膵臓細胞のアポトーシス又は壊死の予防にも適している。本発明の化合物及び医薬組成物は、細胞の機能性を改善又は修復するためにも、また膵臓細胞の数及びサイズを増やすためにも適している。

従って別の態様によれば、本発明は、代謝疾患の進行の予防、遅延、減速及び/又は治療、特に患者の血糖コントロール及び/又は細胞機能の改善に用いるための本発明の式Iの化合物及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、過体重、肥満症、糖尿病合併症及び関連病的状態の進行の予防、遅延、減速及び/又は治療に用いるための本発明の式Iの化合物及び医薬組成物に関する。

20

【0046】

さらに本発明の化合物及び医薬組成物は下記：

- 代謝疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能不良、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、症候群X、代謝症候群、肥満症、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、内皮機能障害又は骨関連疾患(骨粗しょう症、関節リウマチ又は変形性関節症等)の進行の予防、遅延、減速又は治療のため；

- 血糖コントロールの改善並びに/或いは空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース及び/又は糖化ヘモグロビンHbA1cの低減のため；

30

- 耐糖能障害、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、遅延、減速又は逆転のため；

- 例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等の糖尿病合併症の中から選択される状態又は疾患の進行の予防、遅延、減速又は治療のため；

- 減量又は体重増加の予防又は減量の補助のため；

- 膵臓細胞の変性の予防又は治療並びに/或いは膵臓細胞の機能性の改善及び/又は回復並びに/或いは膵臓インスリン分泌の機能性の回復のため；

- インスリン感受性の維持及び/又は改善並びに/或いは高インスリン血症及び/又はインスリン抵抗性の予防又は治療のための

40

治療プロセスの1つ以上に用いるのに適している。

特に、本発明の化合物及び組成物は、肥満症、糖尿病(1型及び2型糖尿病、特に2型糖尿病を含む)及び/又は糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍又は大血管障害等)の治療に適している。

本発明の化合物は、2型糖尿病の治療に最も特に適している。

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は一般的に患者の体重1kg当たり0.001~10mg、例えば0.01~8mgである。各用量単位は便宜上0.1~1000mg、例えば0.5~500mg含有し得る。

当然に実際の治療的に有効な量又は治療用量は、患者の年齢と体重、投与経路及び疾患の重症度等の当業者に既知の要因によって決まるであろう。いずれの場合も患者特有の状

50

態に基づいて治療的に有効な量を送達できる用量及び方法で化合物及び組成物を投与するであろう。

本発明の化合物、組成物は、いずれの1種以上の追加治療薬との組み合わせをも含め、経口、経皮、吸入、非経口又は舌下経路で投与し得る。可能な投与方法のうち、経口又は静脈内投与が好ましい。

【0047】

医薬組成物

任意に1種以上のさらなる治療薬と併用してよい式Iの化合物の投与に適した製剤は、当業者には明らかであり、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、座剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤及び散剤等が挙げられる。経口製剤、特に錠剤又はカプセル剤等の固形が好ましい。医薬的に活性な化合物の含量は有利には全体として組成物の0.1~90wt.-%、例えば1~70wt.-%の範囲内である。

適切な錠剤は、例えば、式Iの1種以上の化合物を既知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤及び/又は潤沢剤と混合することによって得られる。錠剤が数層から成ってもよい。当業者は、自身の専門知識に基づいて所望の製剤に適した特定の賦形剤、担体及び/又は希釈剤に精通している。望ましい特定の製剤及び投与方法に適しているものが好ましい。本発明の製剤は、それ自体当業者に周知の方法を利用して、例えば本発明の式Iの少なくとも1種の化合物、又は該化合物の医薬的に許容できる塩と、1種以上の賦形剤、担体及び/又は希釈剤とを混合することによって調製し得る。

【0048】

併用療法

本発明の化合物は、1種以上、好ましくは1種の追加治療薬とさらに併用してよい。一実施形態によれば、追加治療薬は、前述した疾患又は状態、特に代謝疾患又は状態と関連する疾患又は状態、例えば糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、高血圧症、高脂血症等の治療に有用な治療薬の群から選択される。該併用に適した追加治療薬としては、特に例えば言及した適応症の1つに関して1種以上の活性物質の治療効果を増強するもの及び/又は1種以上の活性物質の投与量を減らせるものが挙げられる。

従って本発明の化合物は、抗糖尿病薬、過体重及び/又は肥満症の治療用薬剤並びに高血圧症、心不全及び/又はアテローム性動脈硬化症の治療用薬剤から成る群より選択される1種以上の追加治療薬と併用し得る。

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-(α 、 β 又は γ)作動薬又はモジュレーター、グルコシダーゼ阻害薬、DPP4阻害薬、SGLT2阻害薬、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体又はアミリン及びアミリン類似体、サイクロセット(cycloset)、11 β -HSD阻害薬である。他の適切な併用相手は、タンパク質チロシナーゼ1の阻害薬、肝臓内における調節が解除されたグルコース産生に影響を与える物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼの阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルカゴン受容体拮抗薬及び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又はピルビン酸デドロキナーゼの阻害薬、 α 2拮抗薬、CCR-2拮抗薬又はグルコキナーゼ活性化薬等である。例えばHMG-CoA-還元酵素阻害薬、フィブラート系薬剤、ニコチン酸とその誘導体、PPAR-(α 、 β 又は γ)作動薬又はモジュレーター、PPAR- γ 作動薬、ACAT阻害薬又はコレステロール吸収阻害薬、例えば胆汁酸結合物質、例えば回腸の胆汁酸輸送体の阻害薬、MTP阻害薬、又はHDL上昇化合物、例えばCETP阻害薬又はABC1レギュレーター等の1種以上の脂質低減薬も併用相手として適している。

【0049】

過体重及び/又は肥満症の治療用の治療薬は、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、MC4受容体作動薬、NPY5又はNPY2拮抗薬、 α 3作動薬、レプチン又はレプチン模倣薬、5HT2c受容体の作動薬である。

高血圧症、慢性心不全及び/又はアテローム性動脈硬化症の治療用の治療薬は、例えば

A-II拮抗薬又はACE阻害薬、ECE阻害薬、利尿薬、遮断薬、Ca拮抗薬、中枢作動性降圧薬、(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薬、血小板凝集阻害薬等又はその組み合わせが適している。高血圧症及び糖尿病合併症の治療にはアンジオテンシンII受容体拮抗薬が好適であり、ヒドロクロロチアジド等の利尿薬と併用することが多い。

上記併用相手の薬用量は通常、一般的に推奨される最低用量の1/5から一般的に推奨される用量の1/1までである。

好ましくは、本発明の化合物及び/又は本発明の化合物を任意に1種以上の追加治療薬と組み合わせて含む組成物を運動及び/又は食事制限と併用して投与する。

【0050】

従って、別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役型受容体GPR119の活性化によって影響を受け得るか又は媒介される疾患又は状態、特に前記及び後記疾患又は状態の治療のための、前記及び後記1種以上の追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物の使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役型受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患又は状態の治療方法であって、該治療が必要な患者、好ましくはヒトに、治療的に有効な量の本発明の化合物を治療的に有効な量の前記及び後記1種以上の追加治療薬と組み合わせて投与する工程を含む方法に関する。

追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物の使用は、同時又は時間差で行なってよい。

本発明の化合物と1種以上の追加治療薬が両方とも1つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に存在してよく、或いは2つの同一又は異なる製剤に、例えばいわゆるキットのパーツとして別々に存在してよい。

結果として、別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、前記及び後記1種以上の追加治療薬とを含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と一緒に含んでよい医薬組成物に関する。

【実施例】

【0051】

下記実施例は、本発明を限定することなく本発明を実証することを意図する。用語「室温」は約20℃の温度を表す。

序文：

原則として、調製した化合物については¹H-NMR及び/又は質量スペクトルを得た。R_f値は、Merckシリカゲル60 F₂₅₄プレート及び254nmのUV光を用いて決定する。

生成物の特徴づけに用いた分析HPLCのパラメーター(TFAはトリフルオロ酢酸を表す)：

【0052】

方法：	1			
装置：	Agilent 1200、DA及びFMS検出器付き			
カラム：	Sunfire C18 3.0×30mm、2.5µm			
カラム供給業者：	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度 [℃]
0.0	97	3	2.2	60
0.2	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.40	0	100	3.0	60

【0053】

方法:	2			
装置:	Agilent 1200、DA及びMS検出器付き			
カラム:	XBridge C18 3.0×30mm、2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流速[m1/分]	温度 [℃]
0.0	97	3	2.2	60
0.2	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.40	0	100	3.0	60

10

【 0 0 5 4 】

方法:	3			
装置:	Agilent 1100、DA及びMS検出器付き			
カラム:	XBridge C18、4,6×30mm、3.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H ₂ O, 0.1%HC0 ₂ H]	% 溶媒 [メタノール]	流速[m1/分]	温度 [℃]
0.0	95	5	4	60
0.15	95	5	4	60
1.7	0	100	4	60
2.25	0	100	4	60

20

【 0 0 5 5 】

方法:	4			
装置:	Agilent 1200、DA及びMS検出器付き			
カラム:	XBridge C18 3.0×30mm、2.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流速[m1/分]	温度 [℃]
0.0	97	3	2.2	60
0.2	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.40	0	100	3.0	60

30

【 0 0 5 6 】

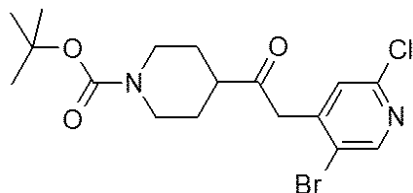
中間体1

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

【 0 0 5 7 】

40

【化 15】



【0058】

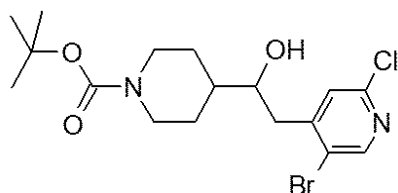
アルゴン雰囲気下で-40℃にてテトラヒドロフラン(15mL)に溶かした5-ブロモ-2-クロロ-4-ピコリン(0.95g)にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1.0 mol/L; 11.00mL)を滴加する。混合物を-35~-45℃で2時間攪拌した後、テトラヒドロフラン(15mL)に溶かしたピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル 4-エチルエステル(1.33g)を加える。反応混合物を1時間かけて室温に戻す。氷冷水を加えて混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 75:25 60:40)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z=417/419/421(Cl+Br) [M+H]⁺。

中間体2

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

【0059】

【化 16】



【0060】

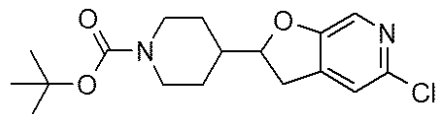
水素化ホウ素ナトリウム(0.24g)をテトラヒドロフラン(40mL)と水(10mL)中の4-[2-(5-ブロモ-2-クロロ-ピリジン-4-イル)-アセチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.65g)の氷冷溶液に加える。結果として生じる混合物を0.5時間攪拌する。2Nのクエン酸水溶液を加えて混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をNaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 65:35)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺): m/z=419/421/423 (Cl+Br) [M+H]⁺。

中間体3

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

【0061】

【化 17】



【0062】

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(11.60g)、酢酸パラジウム(0.50g)、ラセミ2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(1.00g)、炭酸セシウム(14.00g)、及びトルエン(150mL)の混合物をアルゴン雰囲気下で110℃にて5時間攪拌する。室温に冷ました後、酢酸エチルと水を加える。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残

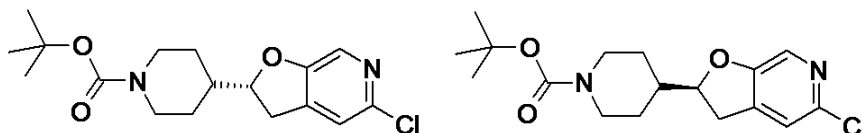
渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 70:30 50:50)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI^+): $m/z=339/341$ (Cl) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間体4及び5

(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(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

【0063】

【化18】



中間体 4

中間体 5

10

【0064】

表題化合物は、ラセミ中間体3のキラル相上のSFCにより別々のフラクションに得られる(カラム: Daicel IC、250×20mm; 移動相: 0.2%のジエチルアミン/超臨界(sc)二酸化炭素 25:75を含有するエタノール; 流速: 50ml/分)。中間体5の結晶構造のX線解析によって中間体4及び5の立体中心の配置を明確に決定した; キラル相上のSFC(Daicel IC、250×4.6mm; 移動相: 0.2%のジエチルアミン/超臨界二酸化炭素 25:75を含有するエタノール; 流速: 4ml/分)時の保持時間: 中間体4: $t_R=1.64$ 分; 中間体5: $t_R=1.91$ 分。

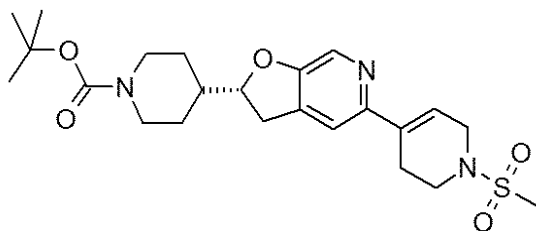
20

中間体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)-2,3-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

【0065】

【化19】



30

【0066】

(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(0.40g)、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(0.38g)、2Mの Na_2CO_3 水溶液(1.3mL)、及び1,4-ジオキサン(8mL)の混合物をアルゴンで5分間スパーキングする(sparged)。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.10g)を加えて混合物をマイクロ波オーブン内で170 にて1時間攪拌する。室温に冷ました後、水を加え、結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 3:7 0:1)して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI^+): $m/z=464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

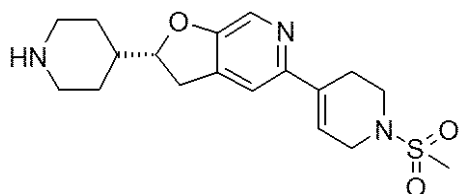
40

中間体7

(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

【0067】

【化 2 0】



【 0 0 6 8】

トリフルオロ酢酸(2mL)を室温でジクロロメタン(10mL)中の(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(1.0g)の溶液に加える。溶液を室温で一晩攪拌してからジクロロメタン、2NのNaOH水溶液、及びNa₂CO₃飽和水溶液で希釈する。結果として生じる混合物を20分間激しく攪拌してからジクロロメタンで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=364 [M+H]⁺。

10

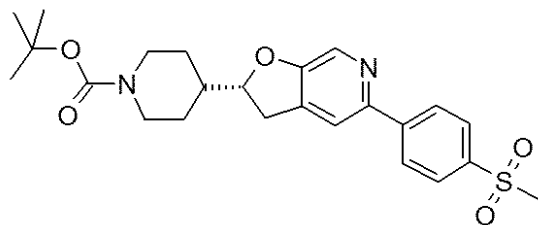
中間体8

(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

【 0 0 6 9】

【化 2 1】

20



【 0 0 7 0】

中間体6について述べた手順に類似の手順に従って(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-(メチルスルホニル)-フェニルボロン酸から表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=459 [M+H]⁺。

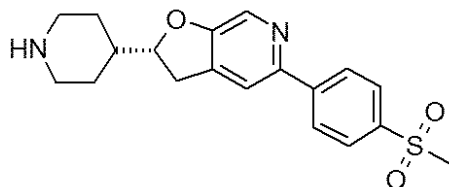
30

中間体9

(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

【 0 0 7 1】

【化 2 2】



40

【 0 0 7 2】

中間体7について述べた手順に類似の手順に従って(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表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=359 [M+H]⁺。

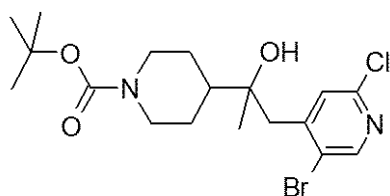
中間体10

4-[2-(5-ブromo-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

50

【 0 0 7 3 】

【 化 2 3 】



【 0 0 7 4 】

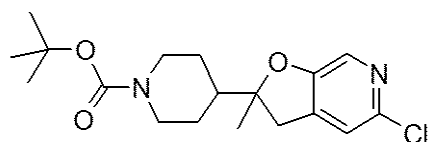
テトラヒドロフラン(6mL)中の4-[2-(5-ブromo-2-クロロ-ピリジン-4-イル)-アセチル]-
 ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(9.80g)の溶液をメチルマグネシウムプロ
 ミドの氷冷溶液(トルエン/テトラヒドロフラン 75:25中1.4mol/L ; 74.0mL)に滴加する。
 反応混合物を30分間攪拌した後、冷却浴を除去する。混合物を室温で1時間攪拌した後、
 混合物をNH₄Cl水溶液中に注ぐ。結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合
 わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。相当量の出発物質を含有する残渣をトルエ
 ンを用いて共沸的に乾燥させ、再び上記反応条件及び仕上げ手順に供する。粗生成物を分
 取HPLC(カラム : Waters X-Bridge C18 ; 移動相 : 水+0.125%NH₄OH/メタノール 90:10 100
 :0)で精製して表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=433/435/437 (Cl+Br) [M+
 H]⁺。

中間体11

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

【 0 0 7 5 】

【 化 2 4 】



【 0 0 7 6 】

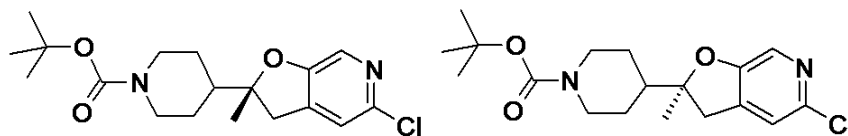
中間体3について述べた手順に類似の手順に従って4-[2-(5-ブromo-2-クロロ-ピリジン-
 4-イル)-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
 から表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=353/355 (Cl) [M+H]⁺。

中間体12及び13

(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-ブチルエステル及び(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

【 0 0 7 7 】

【 化 2 5 】



中間体 1 2

中間体 1 3

【 0 0 7 8 】

表題化合物は、ラセミ中間体11のキラル相上のSFC(カラム : Daicel IC、250×20mm ; 移
 動相 : 0.2%ジエチルアミン/超臨界二酸化炭素 25:75を含有するメタノール ; 流速 : 60ml/
 分)により別々のフラクションに得られる。中間体13の誘導体、(S)-2-[1-(4-ブromo-ベン
 ゼンスルホニル)-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

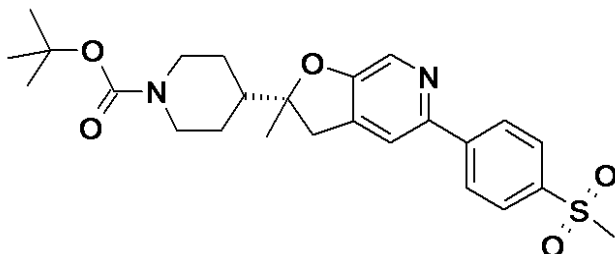
間体13のピペリジンNの酸誘導遊離及びその後の4-ブromo-ベンゼンスルホニルクロリドを用いたスルホニル化により得られる)の結晶構造のX線解析によって中間体12及び13の立体中心の配置を明確に決定した；キラル相上のSFC(DaiceI IC、250×4.6mm；移動相：0.2% ジエチルアミン/超臨界二酸化炭素 25:75を含有するメタノール；流速：4ml/分)時の保持時間：中間体12： $t_R=3.77$ 分；中間体13： $t_R=4.42$ 分。

中間体14

(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

【0079】

【化26】



10

【0080】

中間体6について述べた手順に類似の手順に従って(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-ブチルエステル及び4-(メタンスルホニル)-フェニルボロン酸から表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=473 [M+H]⁺。

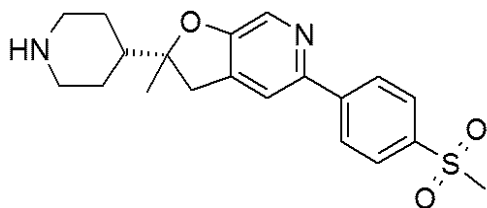
20

中間体15

(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

【0081】

【化27】



30

【0082】

中間体7について述べた手順に類似の手順に従って(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-ブチルエステルから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=373 [M+H]⁺。

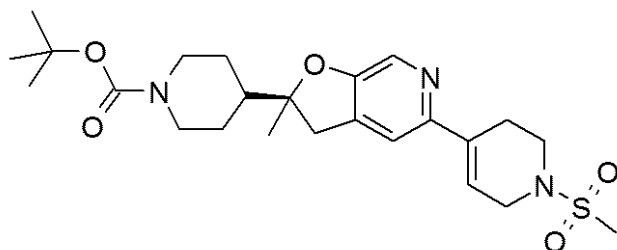
中間体16

(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

【0083】

40

【化 2 8】



【 0 0 8 4】

10

中間体6について述べた手順に類似の手順に従って (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1-(メチルスルホニル)-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表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z=478 [M+H]⁺。

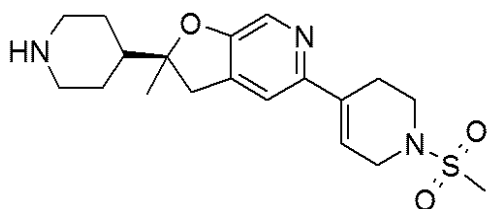
中間体17

(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-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン

【 0 0 8 5】

【化 2 9】

20



【 0 0 8 6】

中間体7について述べた手順に類似の手順に従って (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表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z=378 [M+H]⁺。

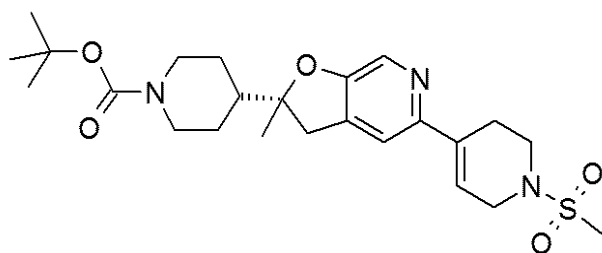
30

中間体18

(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

【 0 0 8 7】

【化 3 0】



40

【 0 0 8 8】

中間体6について述べた手順に類似の手順に従って (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-ブチルエステル及び1-(メチルスルホニル)-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表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z=478 [M+H]⁺。

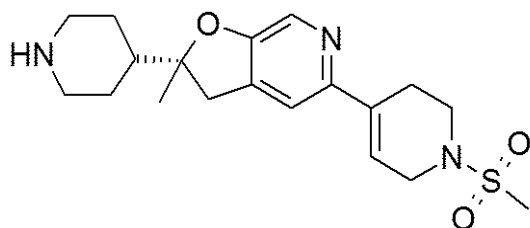
50

中間体19

(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-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン

【0089】

【化31】



10

【0090】

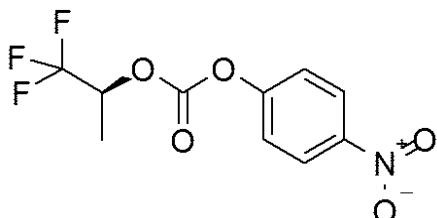
中間体7について述べた手順に類似の手順に従って(R)-4-[5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI⁺): m/z=378 [M+H]⁺。

中間体20

炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【0091】

【化32】



20

【0092】

氷浴で冷却したジクロロメタン(80mL)中の4-ジメチルアミノピリジン(13mg)、(S)-1,1,1-トリフルオロ-プロパン-2-オール(tert-ブチルメチルエーテル中75%; 2.00g)、及びクロロギ酸4-ニトロフェニル(2.90g)の溶液にトリエチルアミン(2.3mL)を加える。冷却浴内で溶液を30分間攪拌してから室温で一晩攪拌する。溶液を10%のK₂CO₃水溶液及び水で洗浄し、乾燥させる(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(ジクロロメタン)して表題化合物を得る。

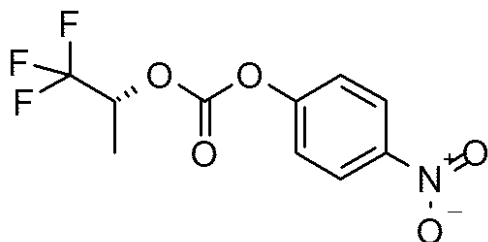
30

中間体21

炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【0093】

【化33】



40

【0094】

中間体20について述べた手順に類似の手順に従って(R)-1,1,1-トリフルオロ-プロパン-2-オール及びクロロギ酸4-ニトロフェニルから表題化合物を調製する。

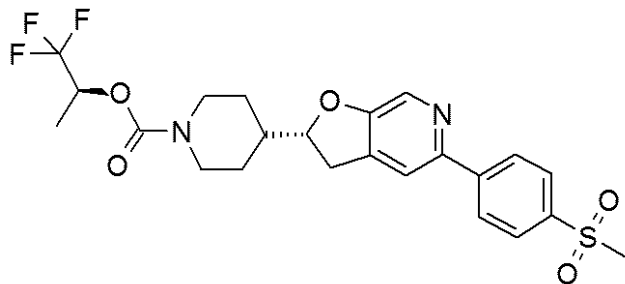
実施例1

50

(S)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【0095】

【化34】



10

【0096】

炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル(85 mg)を室温でテトラヒドロフラン(2mL)中の(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(100mg)及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(60 μ L)の溶液に加える。溶液を室温で一晩攪拌してから1N NaOH水溶液(3 \times)、水、及びブラインで洗浄する。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ処理(シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1 1:3)して表題化合物を得る。LC(方法1): t_R =1.00分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z =499 [M+H]⁺。

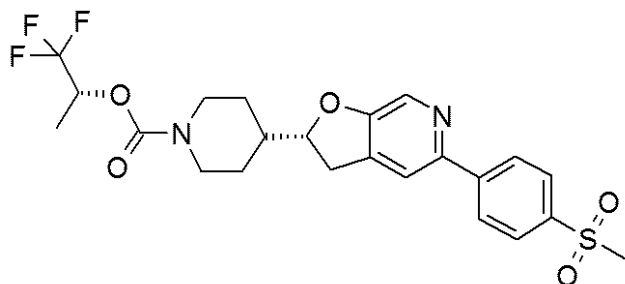
20

実施例2

(R)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【0097】

【化35】



30

【0098】

実施例1について述べた手順に類似の手順に従って(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]ピリジン及び炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法2): t_R =1.07分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z =499 [M+H]⁺。

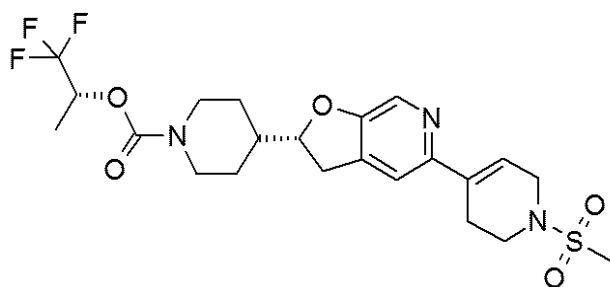
実施例3

(R)-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)-2,3-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

40

【0099】

【化 3 6】



【 0 1 0 0】

10

実施例1について述べた手順に類似の手順に従って(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]ピリジン及び炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法2): $t_R=0.97$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z=504$ [M+H]⁺。

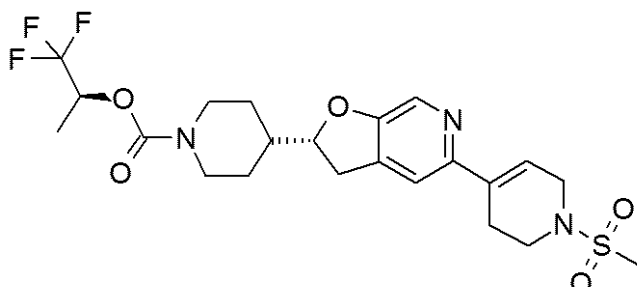
実施例4

(S)-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)-2,3-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【 0 1 0 1】

20

【化 3 7】



【 0 1 0 2】

30

実施例1について述べた手順に類似の手順に従って(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]ピリジン及び炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法1): $t_R=0.86$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z=504$ [M+H]⁺。

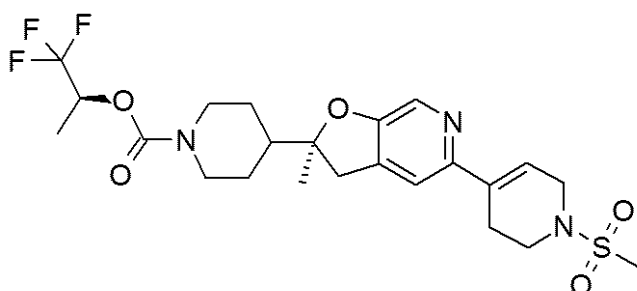
実施例5

(S)-4-[(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-2,3-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【 0 1 0 3】

40

【化 3 8】



【 0 1 0 4】

50

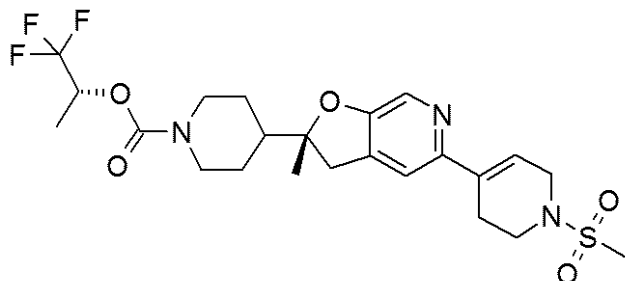
実施例1について述べた手順に類似の手順に従って(S)-5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン及び炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法3): $t_R=1.54$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=518$ $[M+H]^+$ 。

実施例6

(R)-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-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【0105】

【化39】



10

【0106】

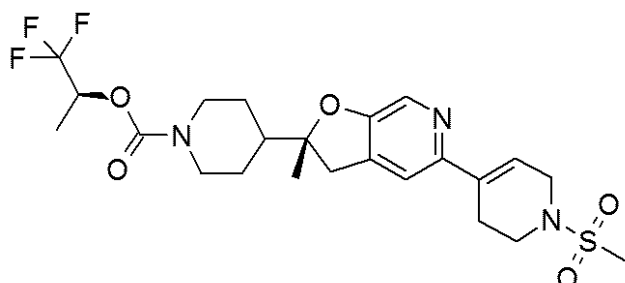
実施例1について述べた手順に類似の手順に従って(R)-5-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン及び炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法4): $t_R=0.92$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=518$ $[M+H]^+$ 。

実施例7

(S)-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-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【0107】

【化40】



30

【0108】

実施例1について述べた手順に類似の手順に従って(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]ピリジン及び炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法2): $t_R=0.92$ 分; 質量スペクトル(ESI^+): $m/z=518$ $[M+H]^+$ 。

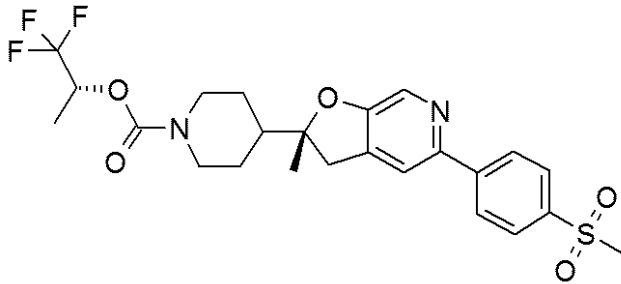
実施例8

(R)-4-[(R)-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【0109】

40

【化 4 1】



【 0 1 1 0 】

10

実施例1について述べた手順に類似の手順に従って(R)-5-(4-メタンサルホニル-フェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン及び炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法2) : $t_R=1.00$ 分 ; 質量スペクトル(ESI^+) : $m/z=513$ $[M+H]^+$ 。

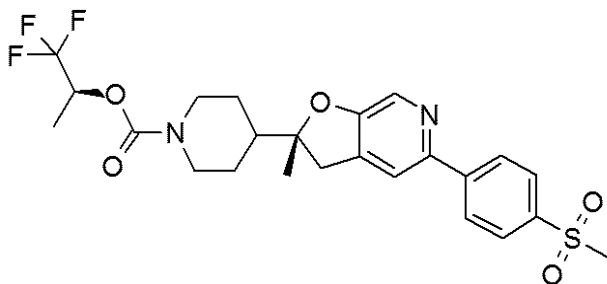
実施例9

(S)-4-[(R)-5-(4-メタンサルホニル-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2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

【 0 1 1 1 】

【化 4 2】

20



【 0 1 1 2 】

実施例1について述べた手順に類似の手順に従って(R)-5-(4-メタンサルホニル-フェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン及び炭酸4-ニトロ-フェニルエステル(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステルから表題化合物を調製する。LC(方法2) : $t_R = 1.01$ 分 ; 質量スペクトル(ESI^+) : $m/z=513$ $[M+H]^+$ 。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04		
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/10		
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06		
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/06		
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1	
	A 6 1 P 19/02		
	A 6 1 P 43/00	1 1 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 100168631

弁理士 佐々木 康匡

(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 ビンガー 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 パテンツ内

(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 ビンガー 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 パテンツ内

審査官 齋藤 光介

(56)参考文献 国際公開第2011/138427(WO, A1)

国際公開第2011/140161(WO, A1)

特表2013-545791(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

CAplus/REGISTRY(STN)