

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6322203号
(P6322203)

(45) 発行日 平成30年5月9日 (2018.5.9)

(24) 登録日 平成30年4月13日 (2018.4.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 15 (全 153 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-542798 (P2015-542798)
 (86) (22) 出願日 平成25年11月15日 (2013.11.15)
 (65) 公表番号 特表2016-500063 (P2016-500063A)
 (43) 公表日 平成28年1月7日 (2016.1.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/070215
 (87) 国際公開番号 W02014/078610
 (87) 国際公開日 平成26年5月22日 (2014.5.22)
 審査請求日 平成28年9月27日 (2016.9.27)
 (31) 優先権主張番号 61/727, 262
 (32) 優先日 平成24年11月16日 (2012.11.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/777, 294
 (32) 優先日 平成25年3月12日 (2013.3.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

前置審査

最終頁に続く

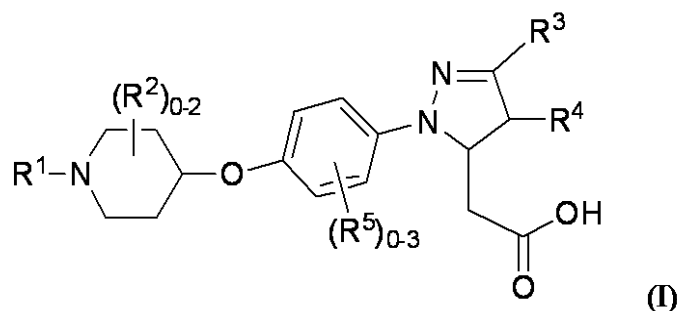
(54) 【発明の名称】 ジヒドロピラゾールGPR4 Oモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

R^1 は、独立して、0 ~ 3 つの R^6 で置換されたフェニルまたは 0 ~ 3 つの R^6 で置換されたピリジニルであり；

R^2 は、各々独立して、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^3 は、 CF_3 、4 - ハロ - Ph、4 - CN - Ph、4 - CO_2 (C_{1-2} アルキル) - Ph、2 - ハロ - 4 - CN - Ph、およびピリミジン - 2 - イルから独立して選択され

20

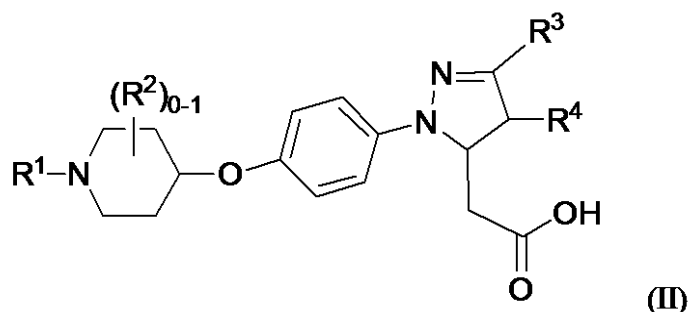
；
 R^4 は、独立して、 C_{1-4} アルキルまたはシクロプロピルメチルであり；
 R^5 は、各々独立して、ハロゲンであり；ならびに
 R^6 は、OH、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから各々独立して選択される]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容し得る塩。

【請求項 2】

式 (II)：

【化 2】



10

20

である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容し得る塩。

【請求項 3】

R^1 が、独立して、0 ~ 3 つの R^6 で置換されたフェニルまたは 0 ~ 2 つの R^6 で置換されたピリジニルであり；

R^2 が、独立して、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^3 が、 CF_3 、4 - ハロ - Ph、4 - CN - Ph、4 - CO_2 (C_{1-2} アルキル) - Ph、2 - ハロ - 4 - CN - Ph およびピリミジン - 2 - イルから独立して選択され；

R^4 が、独立して、 C_{1-4} アルキルまたはシクロプロピルメチルであり；ならびに

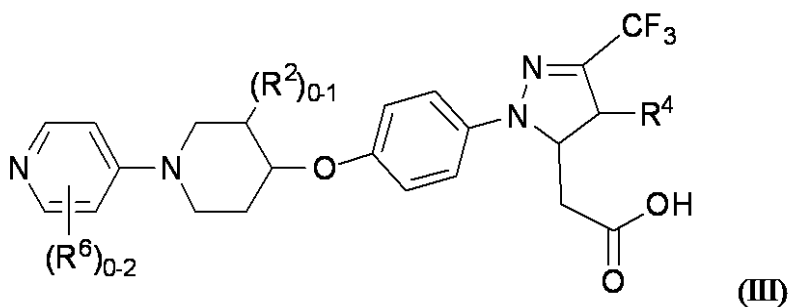
R^6 が、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから各々独立して選択される、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (III)：

【化 3】



40

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容し得る塩。

【請求項 5】

50

R^2 が、独立して、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルであり；
 R^4 が、独立して、 C_{1-4} アルキルであり；ならびに
 R^6 が、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから各々独立して選択される、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、独立して、 C_{1-4} アルキルであり；および
 R^6 が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシから各々独立して選択される、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

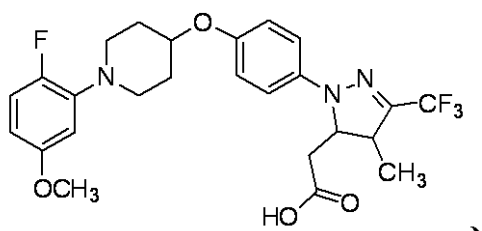
10

【請求項 7】

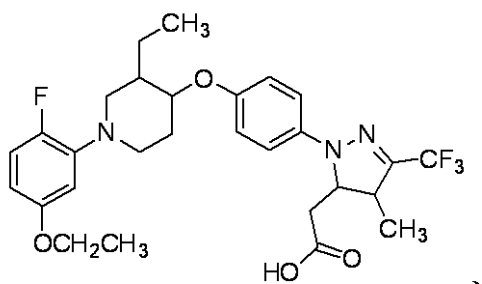
R^2 が、メチルであり；
 R^4 が、メチルであり；ならびに
 R^6 が、 Cl およびメトキシから各々独立して選択される、
 請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

【化 4】

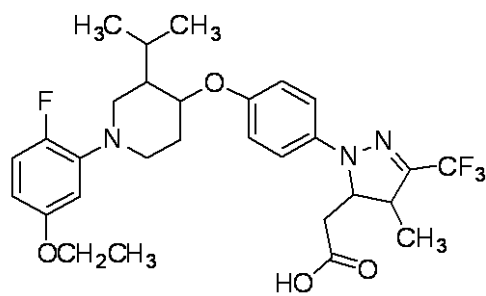


20

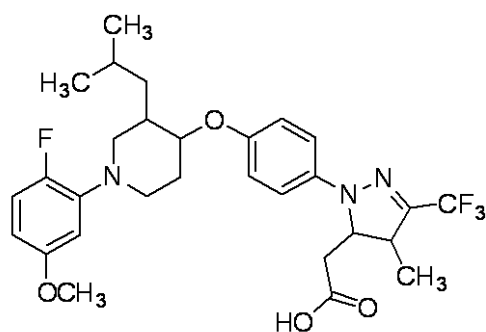


30

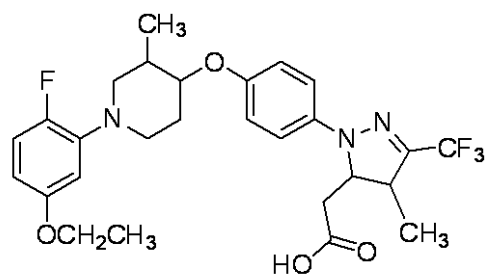
【化 5】



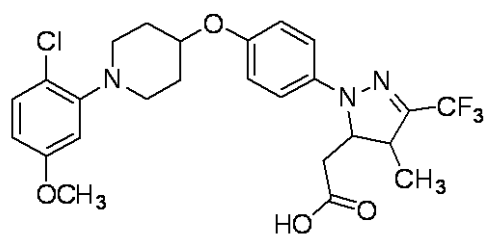
10



20

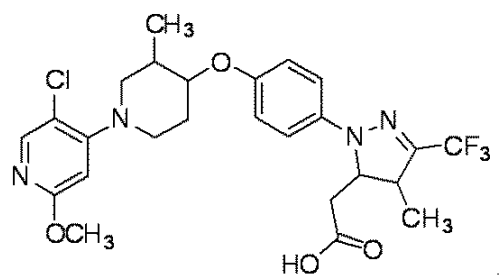
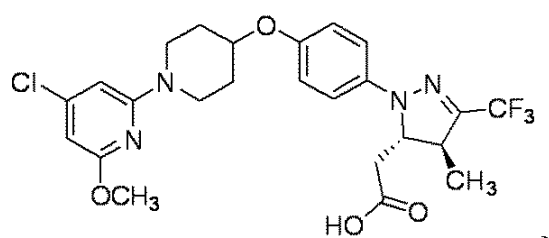
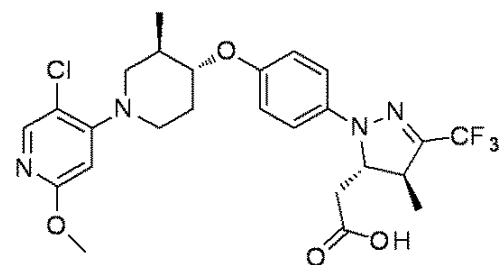
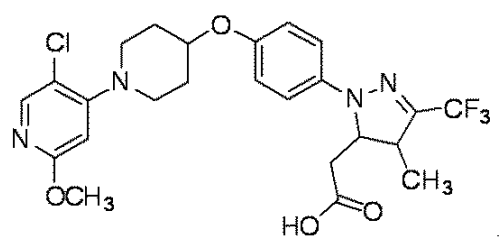
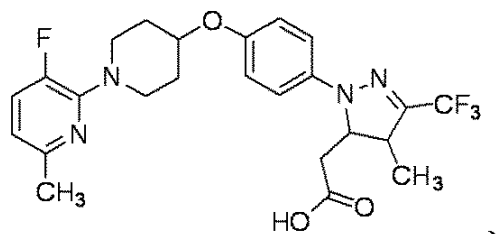
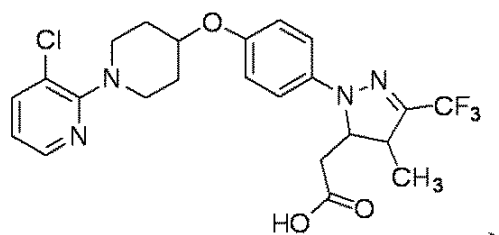


30



40

【化 6】



10

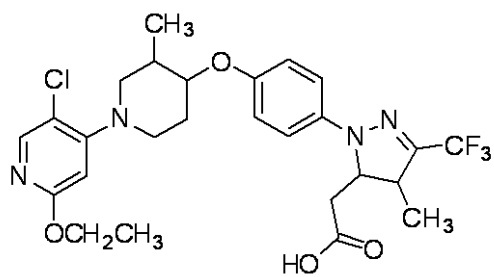
20

30

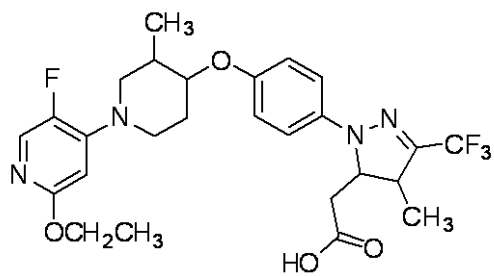
40

50

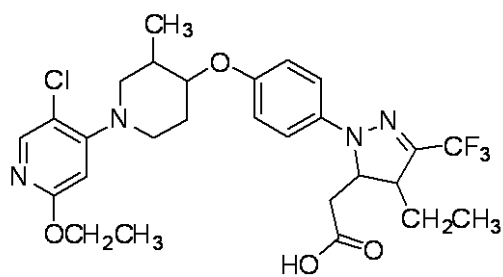
【化 7】



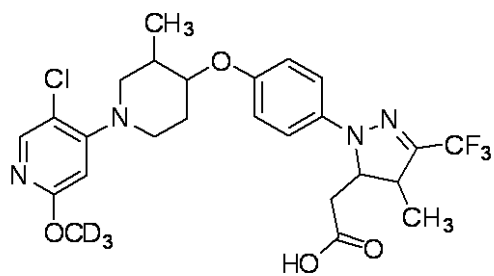
10



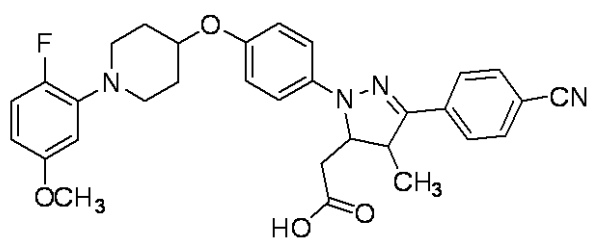
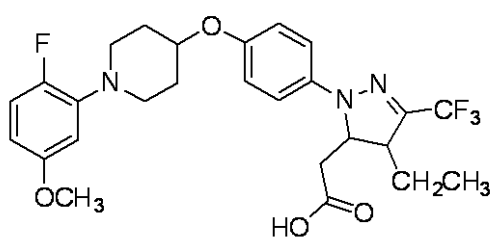
20



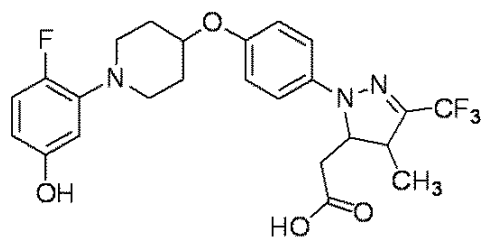
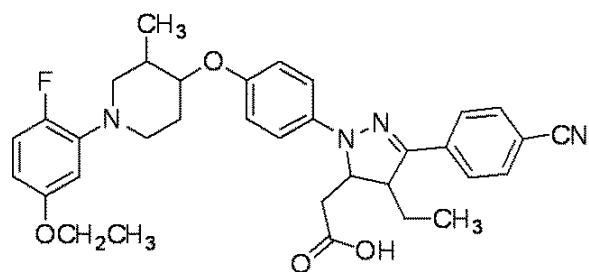
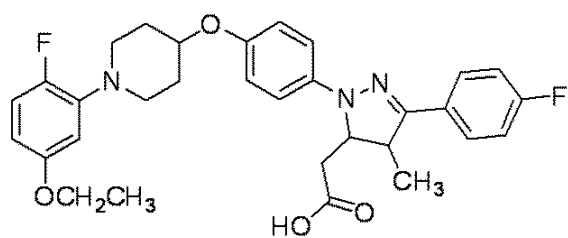
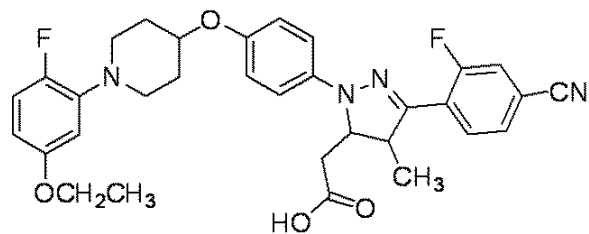
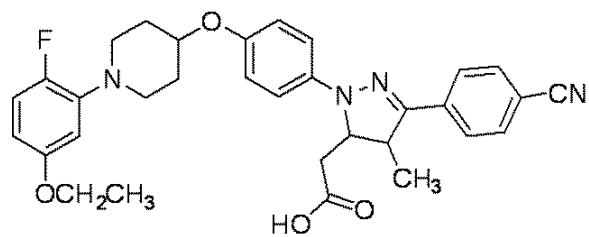
30



40



【化 8】



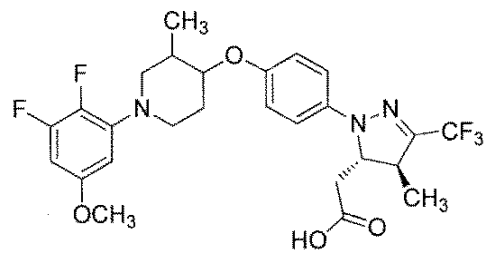
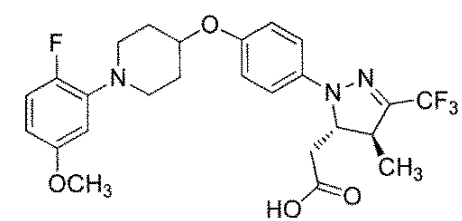
10

20

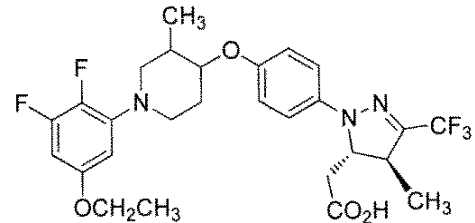
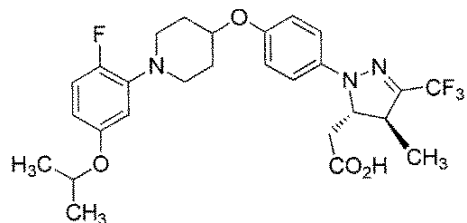
30

40

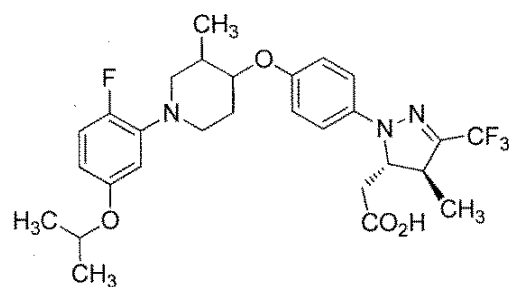
【化 9】



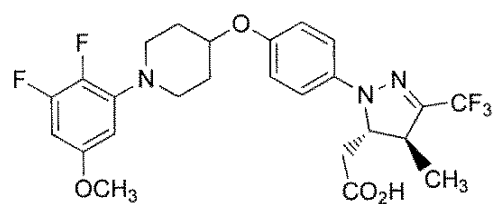
10



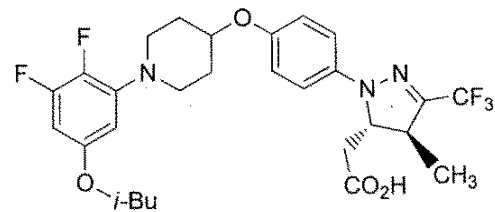
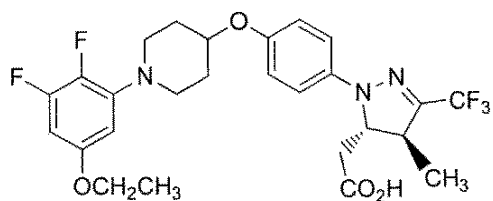
【化 10】



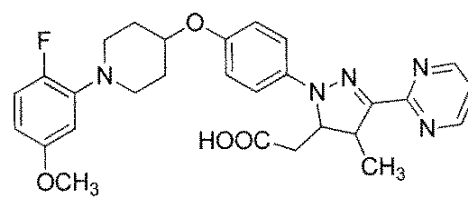
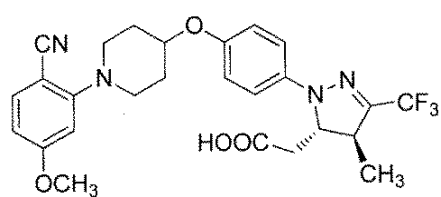
20



30

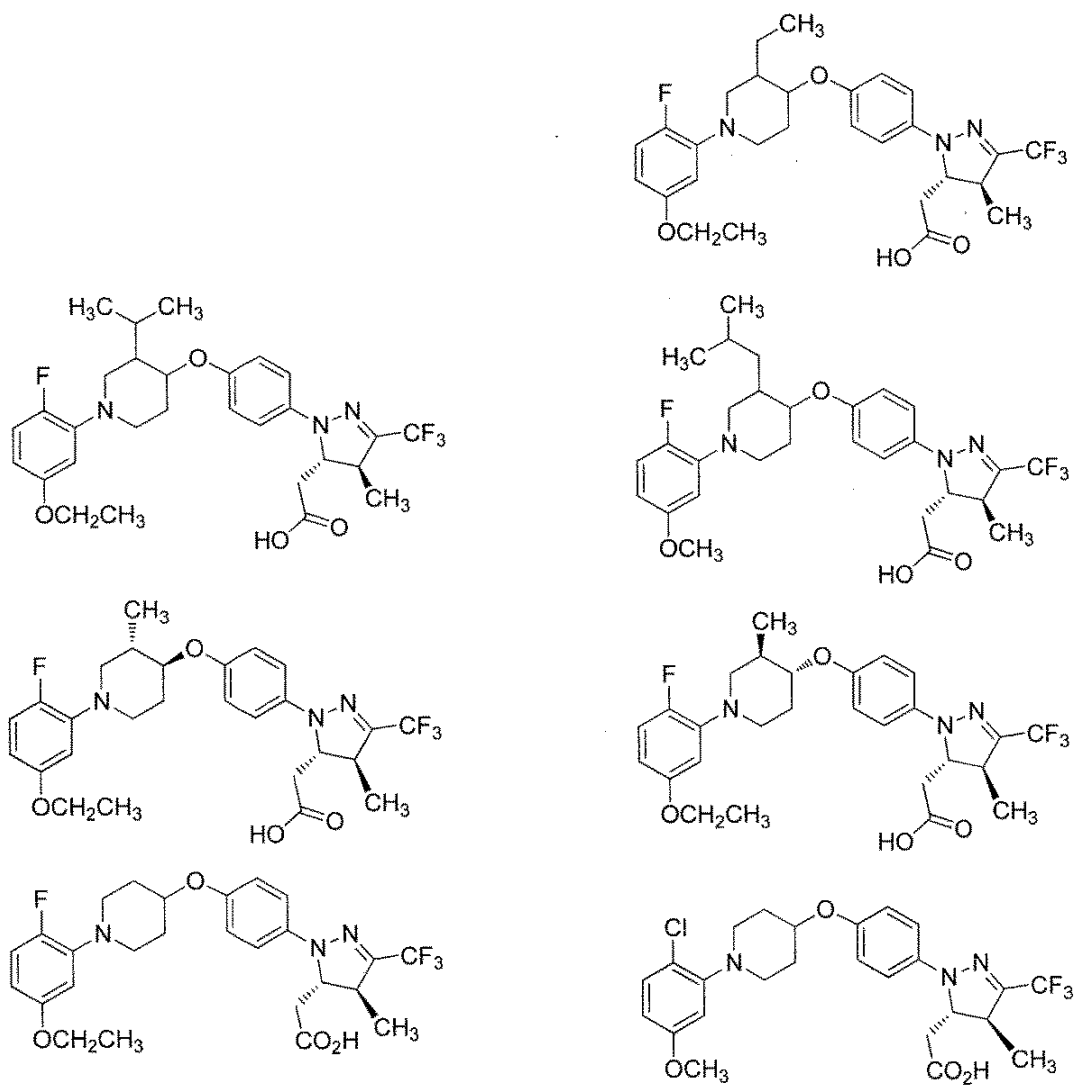


40

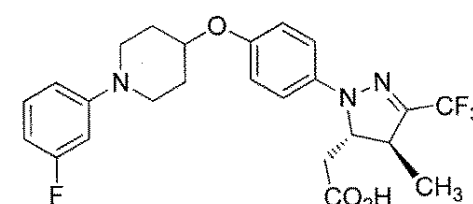
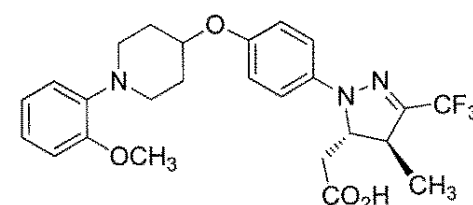
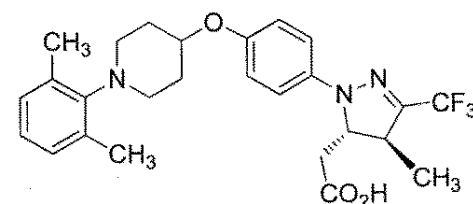
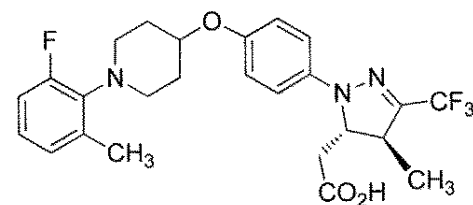
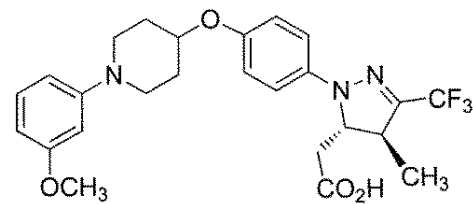
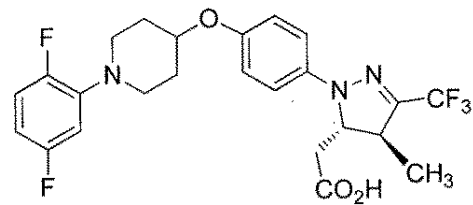
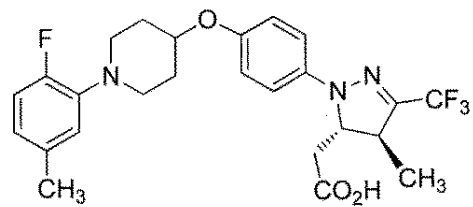
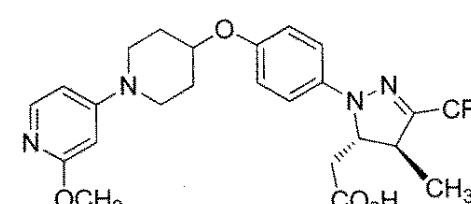
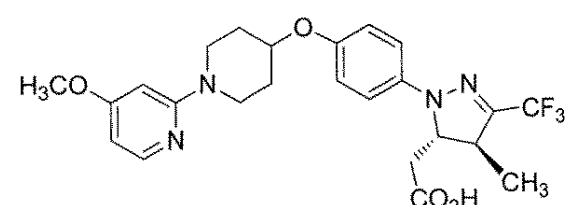
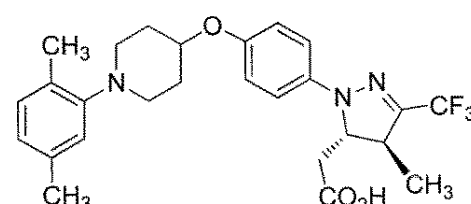
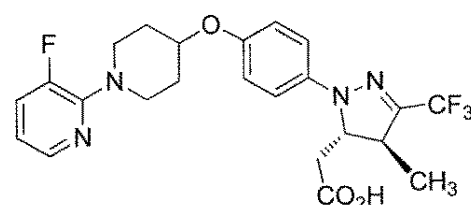
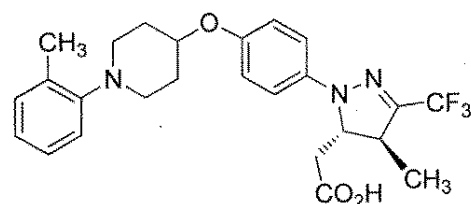
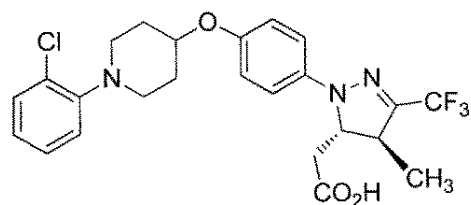
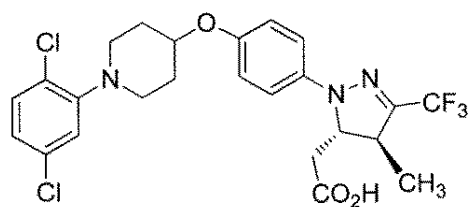


50

【化 1 1】



【化 1 2】



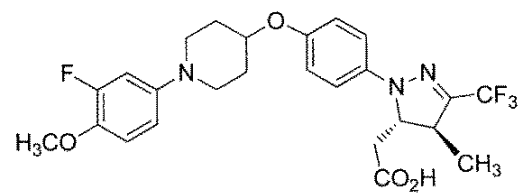
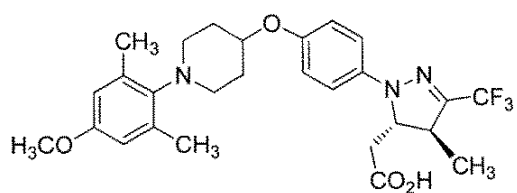
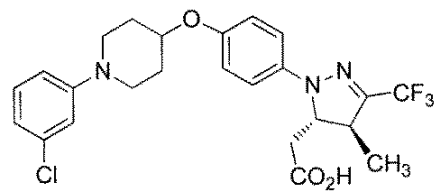
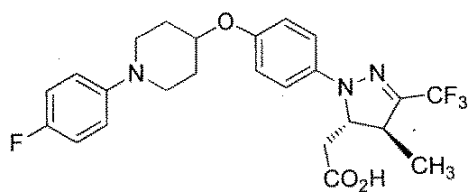
10

20

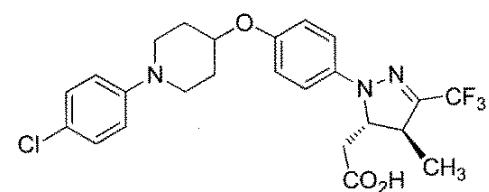
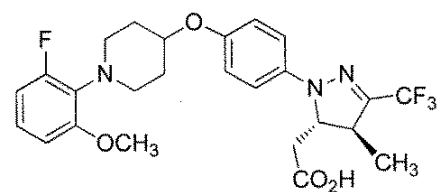
30

40

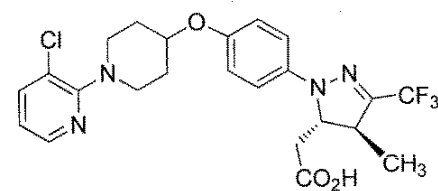
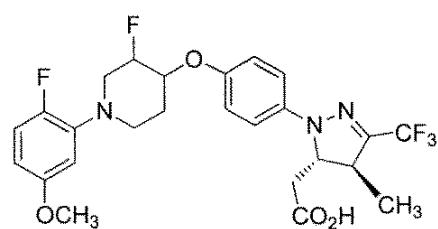
【化 1 3】



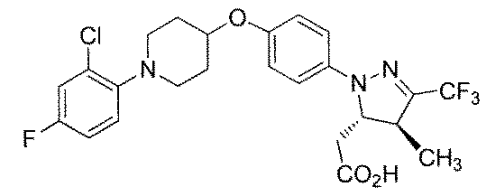
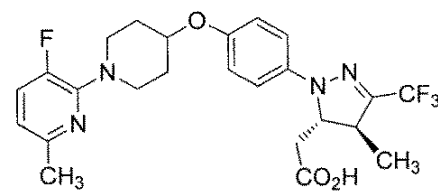
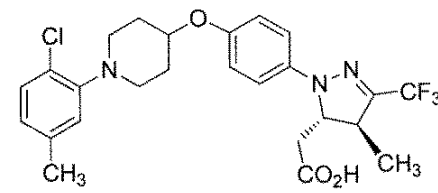
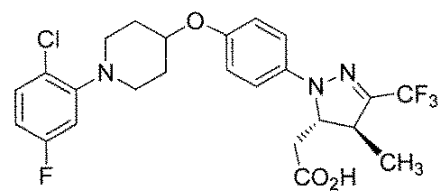
10



20

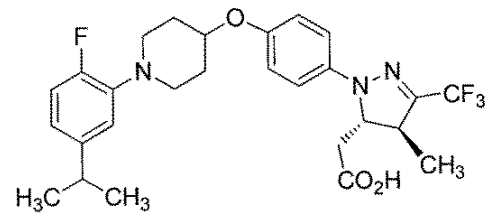
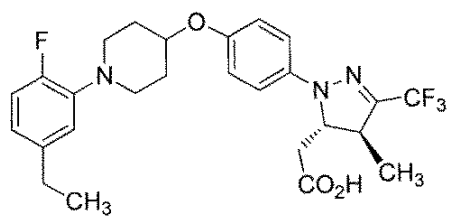
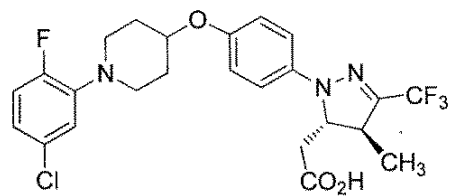
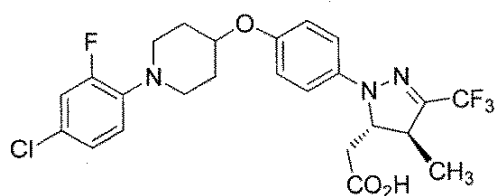


30

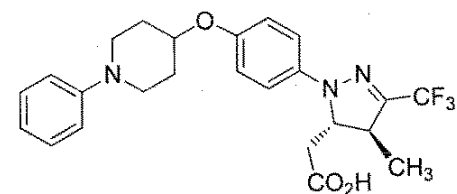
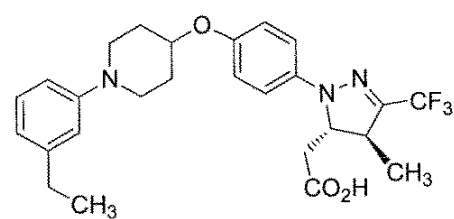


40

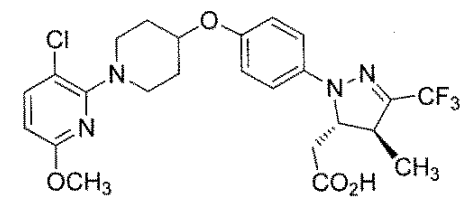
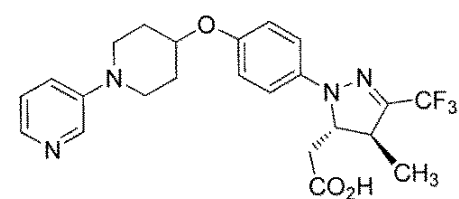
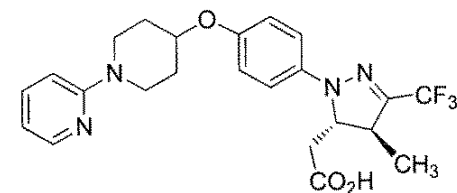
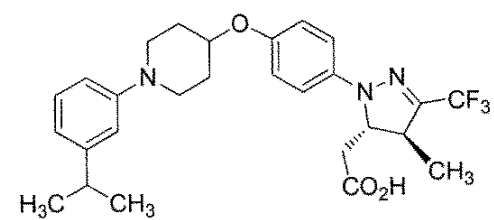
【化 1 4】



10

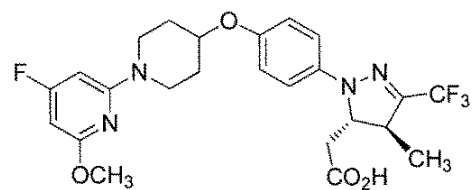
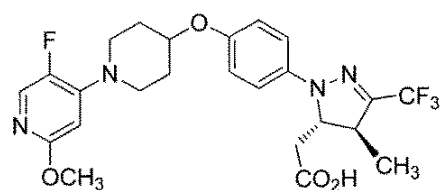
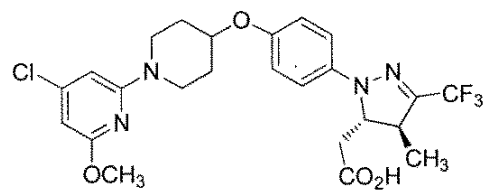
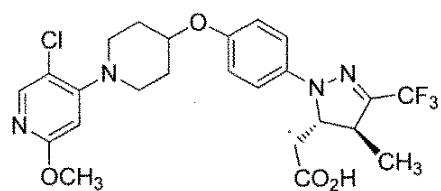


20

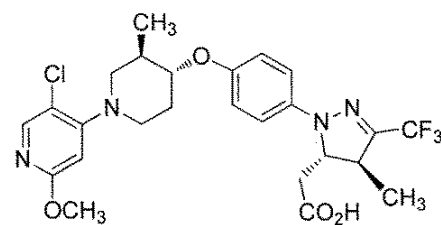
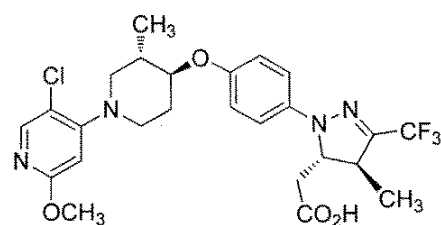


30

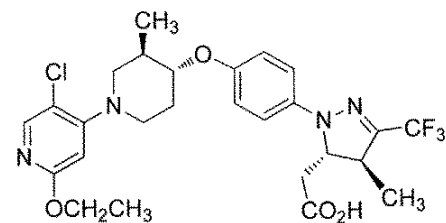
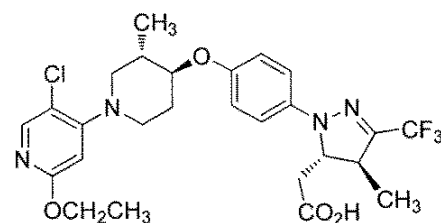
【化 15】



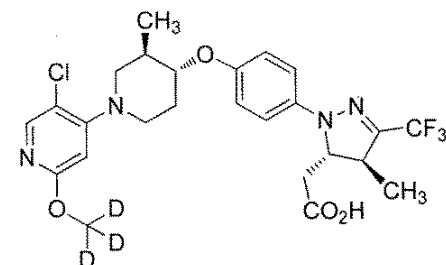
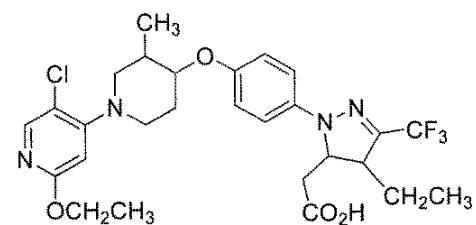
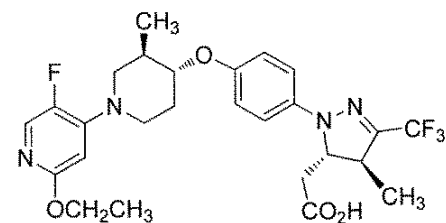
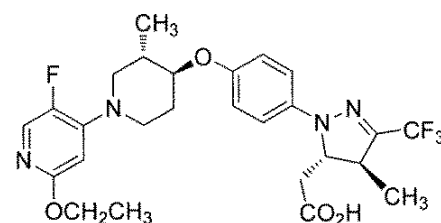
10



20

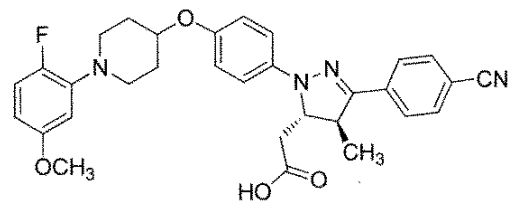
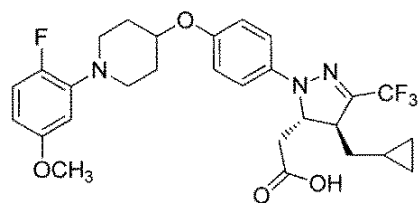
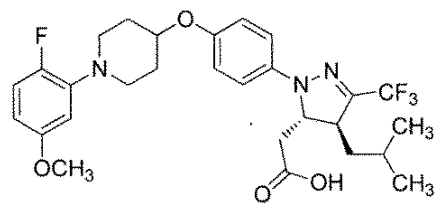
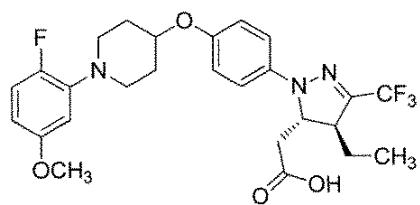


30

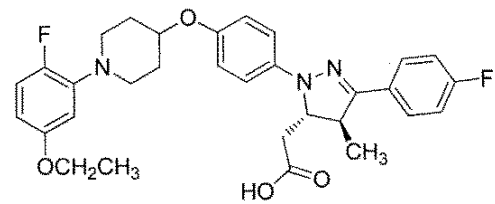
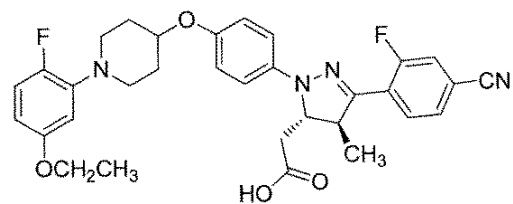
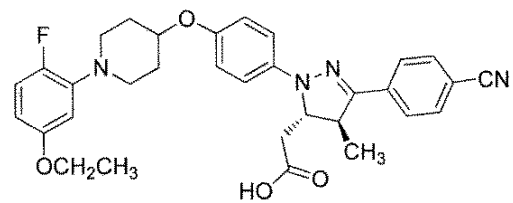
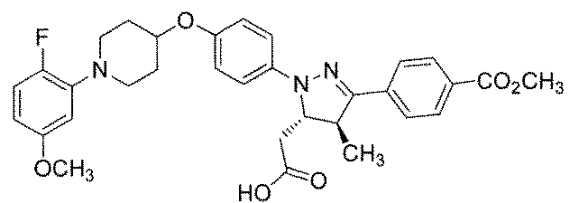


40

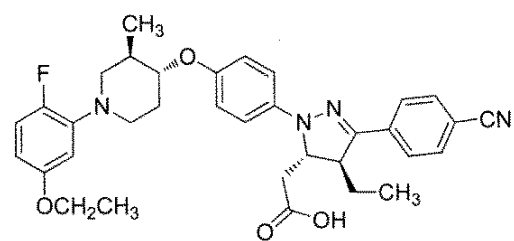
【化 16】



10

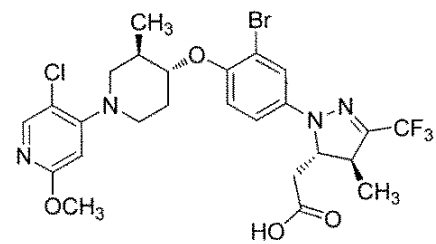
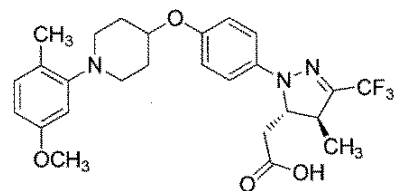
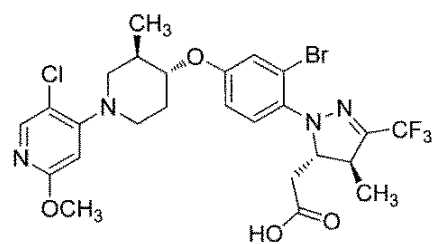
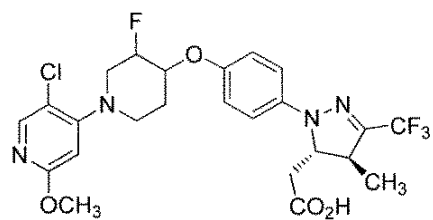
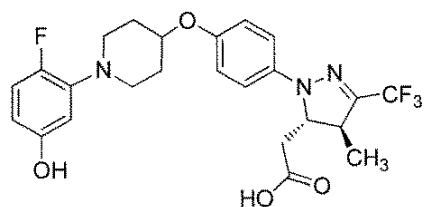


20



30

【化 17】



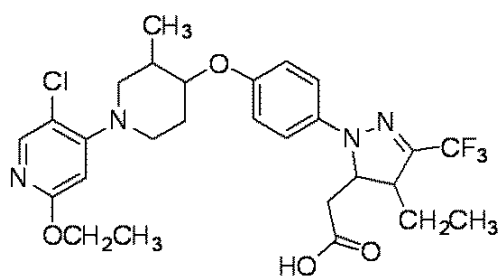
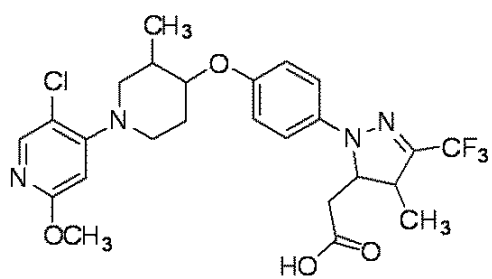
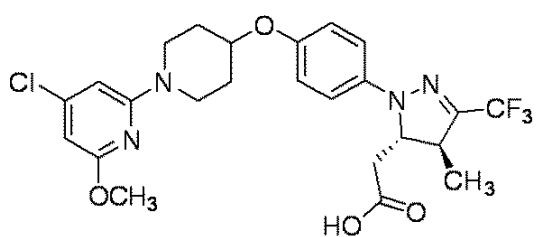
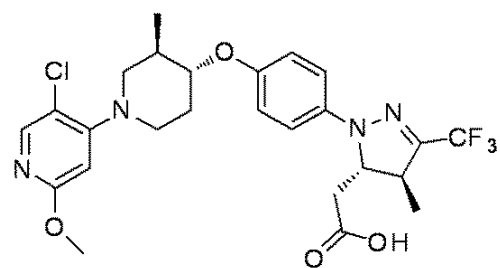
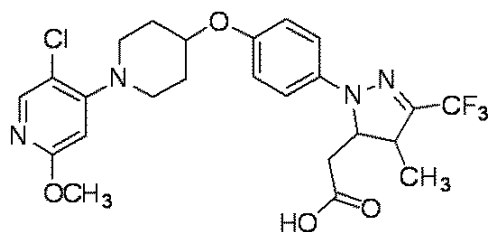
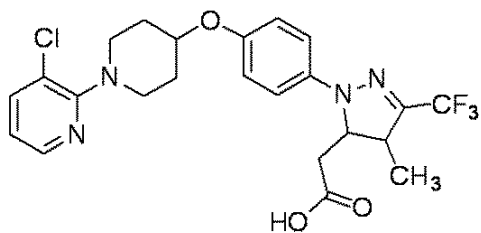
10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩。

【請求項 9】

【化 18】



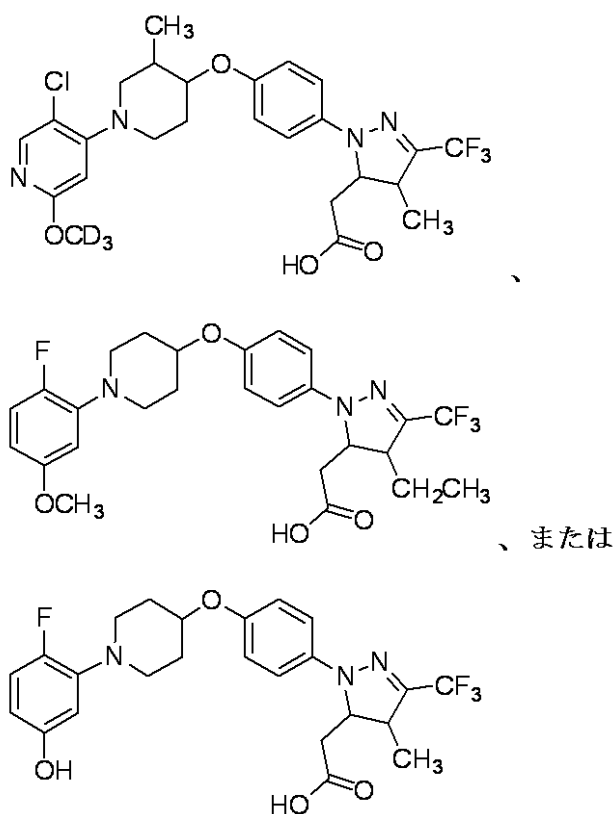
10

20

30

40

【化 19】



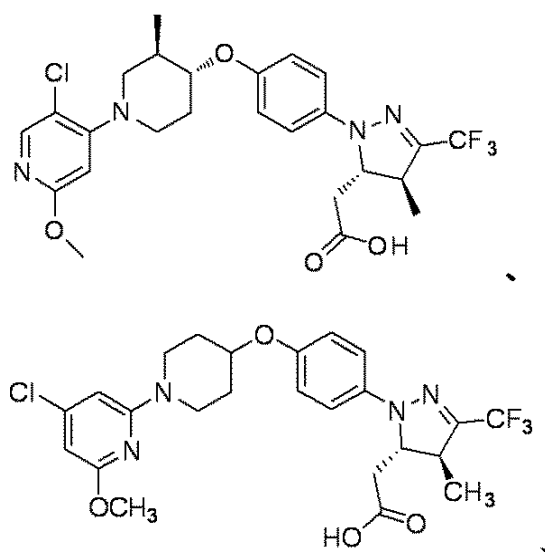
10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩。

【請求項 10】

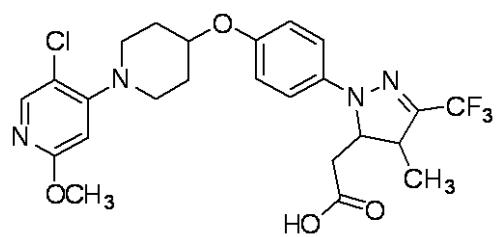
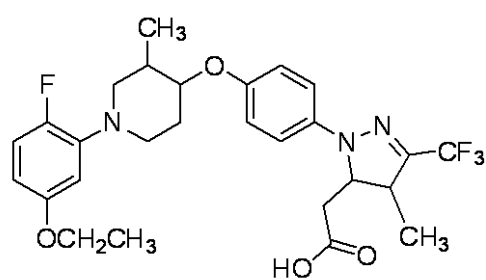
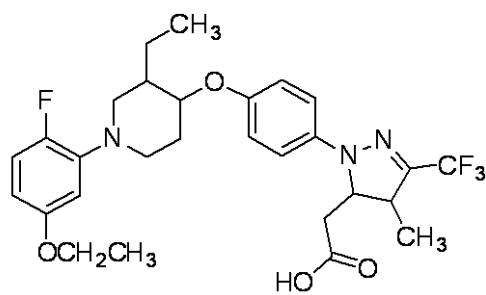
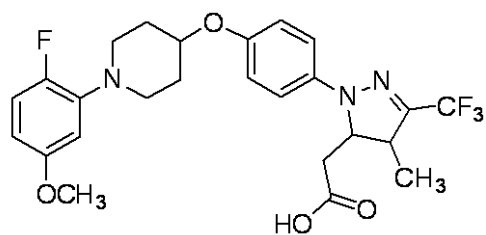
【化 20】



30

40

【化 2 1】

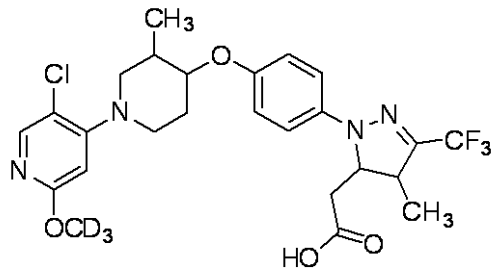
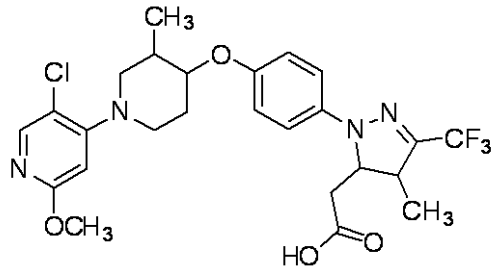


10

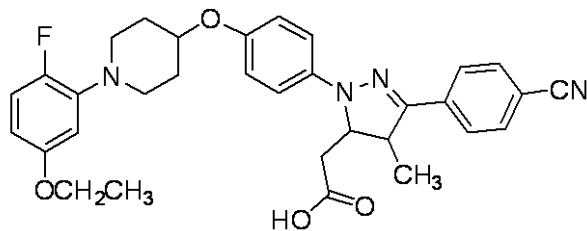
20

30

【化 2 2】



、または



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩。

【請求項 1 1】

医薬的に許容し得る担体、および請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容し得る塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

1 以上の別の治療剤：抗糖尿病薬、抗高血糖薬、抗高インスリン薬、抗網膜症薬、抗神経障害薬、抗腎障害薬、抗動脈硬化薬、抗虚血薬、降圧薬、抗肥満薬、抗脂質異常薬、抗高脂血症薬、抗高トリグリセライド血症薬、抗高コレステロール血症薬、抗再狭窄薬、抗脾臓薬、脂質低下薬、食欲低下薬、記憶増強薬、抗認知症薬、認知促進薬、食欲抑制薬、心不全治療薬、末梢動脈疾患の治療薬および抗炎症薬、をさらに含む、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

ジベプチジルペプチダーゼ - I V 阻害剤および / またはナトリウム - グルコーストランスポーター - 2 阻害剤をさらに含む、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

糖尿病、または高血糖症、耐糖能障害、妊娠性糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、網膜症、神経障害、腎障害、糖尿病性腎臓病、急性腎臓傷害、心腎症候群、急性冠症候群、創傷治癒の遅延、アテローム性動脈硬化症およびその後遺症、心機能異常、うっ血性心不全、心筋虚血、脳卒中、メタボリックシンドローム、高血圧症、肥満症、脂肪肝疾患、脂質異常症、脂質代謝異常、高脂血症、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低 HDL 血症、高 LDL 血症、非心臓性虚血、脾炎、脂質障害、神経変性疾患、認知障害、認知症、肝疾患、もしくは肝硬変症から選択される糖尿病に伴う症状および疾患を予防、調節または治療するための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物

を含む、医薬組成物。

【請求項 15】

別の治療剤と共に、同時に、別々に、または連続して使用される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、35 U.S.C. § 119(E) の下で、米国仮出願番号第 61/727,262 号(2012 年 11 月 16 日に提出)および米国仮出願番号第 61/777,294 号(2013 年 3 月 12 日に提出)の優先権による利益を主張し、引用によりその全体を本明細書中に組み込む。

10

【0002】

(発明の分野)

本発明は、GPR40 G タンパク質共役型受容体のモジュレーターである新規カルボン酸置換ジヒドロピラゾール化合物およびそのアナログ、それらを含む組成物、ならびにそれらの使用方法、例えば、糖尿病および関連疾患の治療または予防のための方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

20

糖尿病は、多発する進行性の消耗性疾患であり、様々な微小血管性および大血管性合併症ならびに病的状態を引き起こす。最も一般的な糖尿病のタイプは、2 型糖尿病であり、代償性高インスリン血症期後のインスリン分泌不足に関連したインスリン抵抗性の亢進を特徴とする。遊離脂肪酸(FFA)は、細胞からのインスリン分泌に、主にグルコース応答性インスリン分泌(GSIS)を亢進することにより影響を及ぼすことが示されている。細胞において発現した G タンパク質共役型受容体(GPCR)は、血糖値の変化に応答したインスリンの分泌を調節することが知られている。GPR40(脂肪酸受容体 1(FAR1))としても知られる)は、膜結合型 FFA 受容体であり、選択的に膵島において、具体的には細胞において発現され、中鎖から長鎖の脂肪酸が誘導するインスリン分泌を仲介する。GPR40 は、腸内分泌細胞内においても発現しており、この細胞内での活性化により、消化管インクレチンホルモン、例えば GLP-1、GIP、CCK および PYY の分泌が促進される。血糖コントロールの改善を通して 2 型糖尿病の医療負担を軽減するために、GPR40 モジュレーター化合物は、GSIS を促進するインクレチン効果を発揮する可能性、および幅広い多様な抗糖尿病薬と組み合わせて用いられる可能性を秘めている。

30

【0004】

本発明は、GPR40 を調節する能力を有する新規の置換ジヒドロピラゾール化合物に関連する。かかる化合物は、故に、糖尿病および関連する症状の治療または予防に有用である可能性がある。

【発明の概要】

40

【0005】

(発明の要旨)

本発明は、GPR40 モジュレーターとして有用な置換ジヒドロピラゾール化合物、およびそのアナログを提供し、それらの立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を包含する。

【0006】

本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造するためのプロセスおよび中間体も提供する。

【0007】

本発明は、医薬的に許容される担体、および少なくとも 1 つの本発明の化合物またはそ

50

の立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物もまた提供する。

【0008】

本発明は、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の1つの結晶形態も提供する。

【0009】

本発明の化合物は、GPR40が関連する複数の疾患または障害、例えば、糖尿病および関連症状、糖尿病に関連した微小血管合併症、糖尿病に関連した大血管性合併症、心血管系疾患、メタボリックシンドロームおよびそれを構成する病態、グルコース代謝の障害、肥満症および別の疾患などの治療および/または予防に用いられ得る。

10

【0010】

本発明の化合物は、治療に用いられ得る。

【0011】

本発明の化合物は、GPR40が関連する複数の疾患または障害の治療剤または予防剤の製造に用いられ得る。

【0012】

本発明の化合物は、単独で用いられてもよい、あるいは他の本発明の化合物または1つもしくはそれ以上の別の薬剤（複数可）と組み合わせて用いられてもよい。

【0013】

本発明の他の特性および効果は、以下の詳細な説明および請求項により明らかとなる。

20

【0014】

本発明は、下記に添付の図面を参照して説明される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、2-(4S,5S)-1-(4-((3R,4R)-1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸（実施例81,異性体2）の形態N-1に関する実験（室温）およびシュミレーション（約23℃の温度）の粉末X線回折（PXRD）パターン（CuK α =1.5418Å）を示す。

30

【図2】図2は、実施例81,異性体2の形態N-1の示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【図3】図3は、実施例81,異性体2の形態N-1の熱重量分析（TGA）サーモグラムを示す。

【図4】図4は、実施例81,異性体2の形態N-1の水分吸着等温線を示す。

【図5】図5は、実施例81,異性体2とBMS DPP4iとの急性併用試験によるラットにおけるグルコース変動曲線を示す。

【図6】図6は、ラットへの投与による、実施例81,異性体2とBMS DPP4iとの併用試験による血漿GLP-1レベルを示す。

40

【発明を実施するための形態】

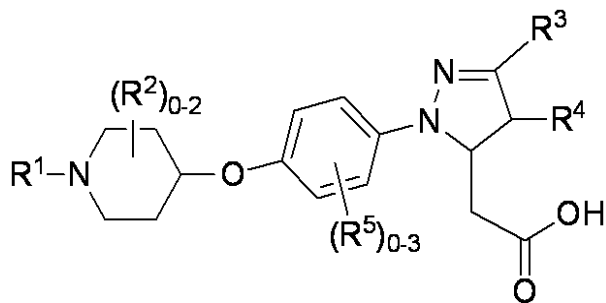
【0016】

（発明の詳細な説明）

I. 本発明の化合物

第1態様において、本発明は、特に、式（I）：

【化 1】



(I)

10

[式中、

R^1 は、独立して、0～3つの R^6 で置換されたフェニルまたは0～3つの R^6 で置換されたピリジニルであり；

R^2 は、各々独立して、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^3 は、後記から独立して選択され： CF_3 、4-ハロ-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C_{1-2} アルキル)-Ph、2-ハロ-4-CN-Ph、およびピリミジン-2-イル；

R^4 は、独立して、 C_{1-4} アルキルまたはシクロプロピルメチルであり；

R^5 は、各々独立して、ハロゲンであり；ならびに

R^6 は、後記から各々独立して選択される：OH、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシ]

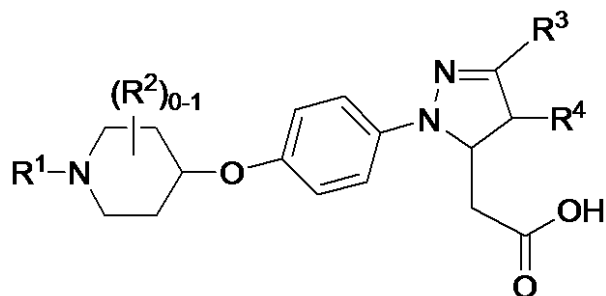
20

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を提供する。

【0017】

第2態様において、本発明は、第1態様の範囲内にある、式(II)：

【化 2】



30

(II)

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を提供する。

【0018】

第3態様において、本発明は、第1または第2態様の範囲内にある、式(I)、(II)：

40

[式中、

R^1 は、独立して、0～3つの R^6 で置換されたフェニルまたは0～2つの R^6 で置換されたピリジニルであり；

R^2 は、独立して、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^3 は、後記から独立して選択され： CF_3 、4-ハロ-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C_{1-2} アルキル)-Ph、2-ハロ-4-CN-Ph、およびピリミジン-2-イル；

R^4 は、独立して、 C_{1-4} アルキルまたはシクロプロピルメチルであり；ならびに

R^6 は、後記から各々独立して選択され：ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシ]

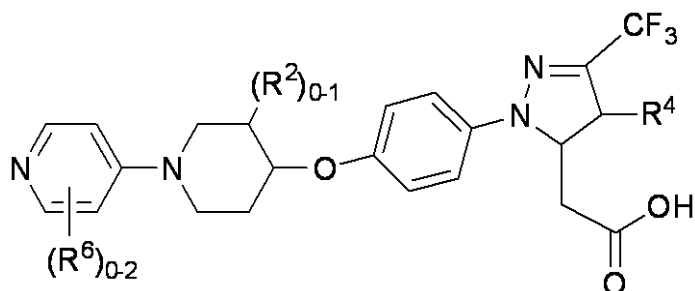
50

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む。

【 0 0 1 9 】

第 4 態様において、本発明の開示内容は、第 1、第 2 および第 3 態様のいずれかの範囲内にある、式 (I I I) :

【 化 3 】



10

(I I I)

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を提供する。

【 0 0 2 0 】

第 5 態様において、本発明の開示は、上記態様のいずれかの範囲内にある、式 (I)、(I I) または (I I I) :

20

[式中、

R^2 は、独立して、ハロゲンまたは C_{1-4} アルキルであり ;

R^4 は、独立して、 C_{1-4} アルキルであり ; ならびに

R^6 は、後記から各々独立して選択される : ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む。

【 0 0 2 1 】

第 6 態様において、本発明の開示内容は、上記態様のいずれかの範囲内にある、式 (I)、(I I) または (I I I) :

30

[式中、

R^2 は、独立して、 C_{1-4} アルキルであり ; ならびに

R^6 は、後記から各々独立して選択される : ハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む。

【 0 0 2 2 】

第 7 態様において、本発明の開示内容は、上記態様のいずれかの範囲内にある、式 (I I I) :

40

[式中、

R^2 は、メチルであり ;

R^4 は、メチルであり ; ならびに

R^6 は、後記から各々独立して選択される : Cl およびメトキシ]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む。

【 0 0 2 3 】

第 7 態様において、本発明の開示内容は、例示された実施例から選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む。

【 0 0 2 4 】

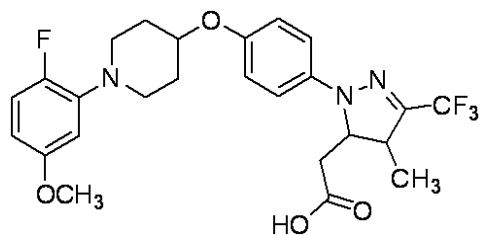
50

別の態様において、本発明の開示内容は、上記態様のいずれかの範囲内にある、例示した実施例から選択される複数の化合物のいずれのサブセットまたは1つの化合物を含む。

【0025】

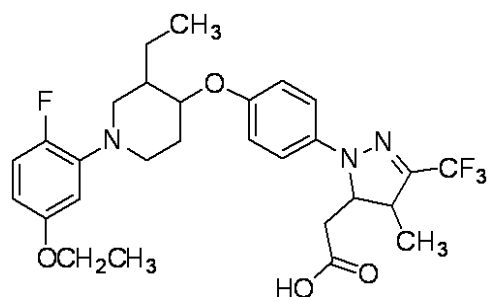
第8態様において、本発明の開示内容は、

【化4】



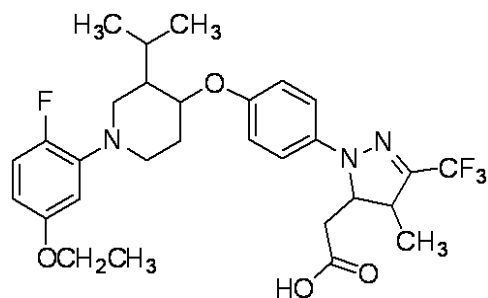
10

【化5】



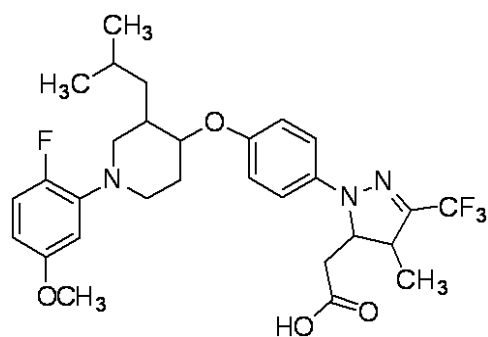
20

【化6】



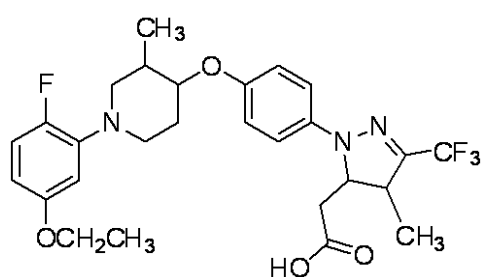
30

【化7】

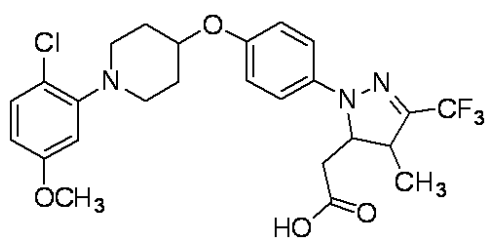


40

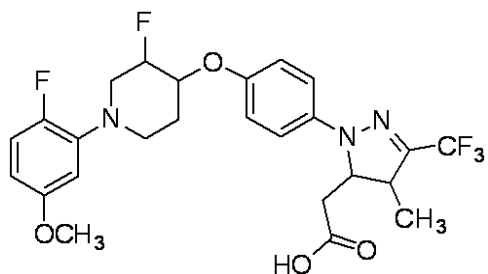
【化8】



【化 9】

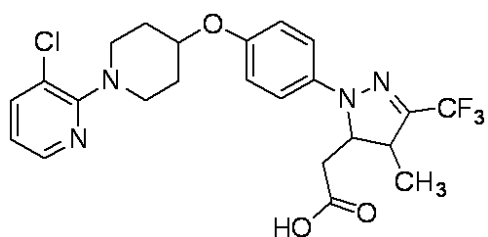


【化 10】



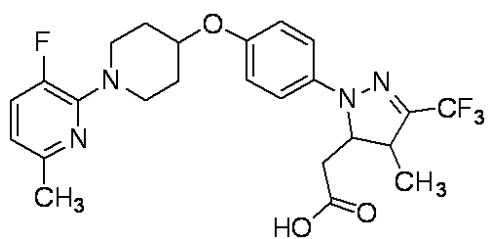
10

【化 11】



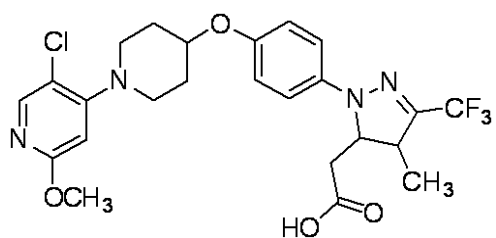
20

【化 12】



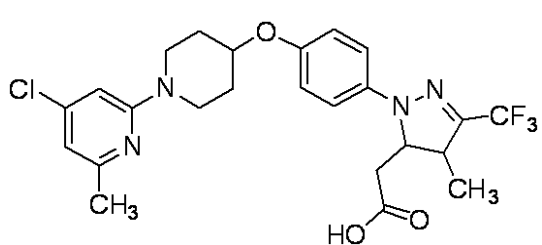
30

【化 13】



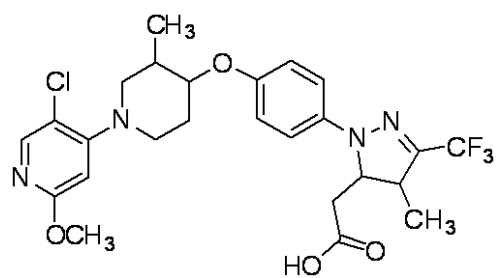
40

【化 14】



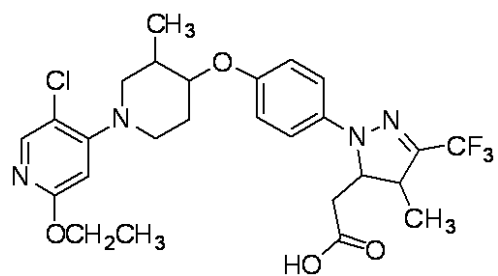
50

【化 1 5】



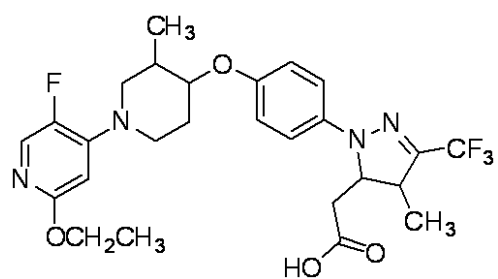
【化 1 6】

10



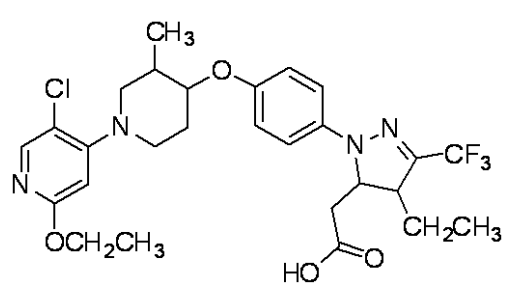
【化 1 7】

20



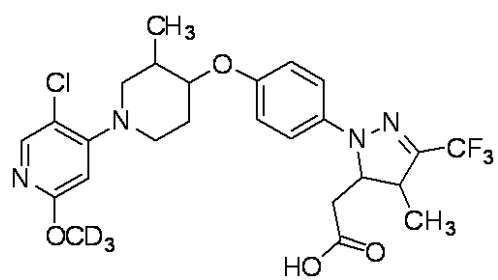
【化 1 8】

30

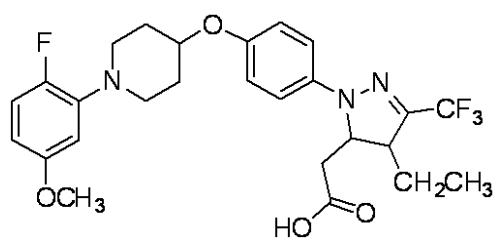


【化 1 9】

40

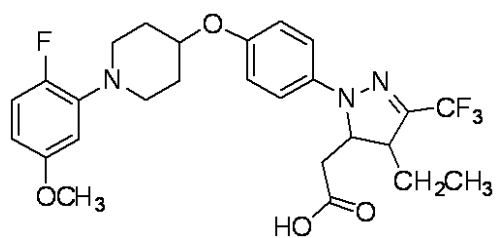


【化 2 0】

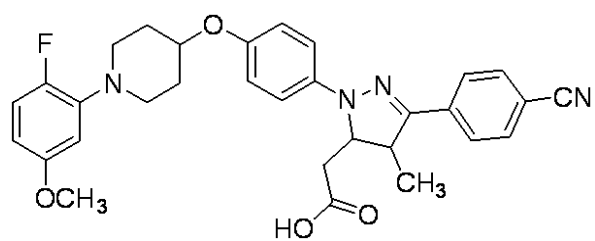


10

【化 2 1】

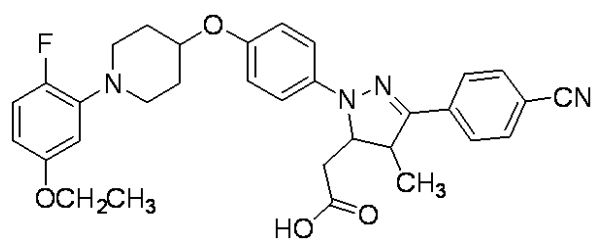


【化 2 2】



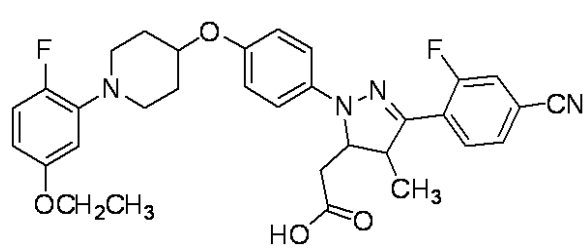
20

【化 2 3】



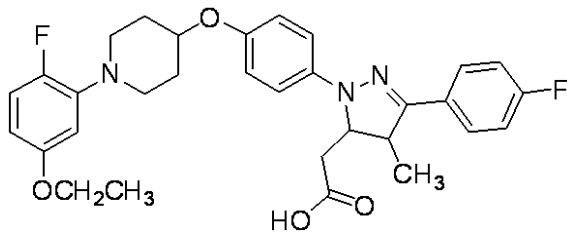
30

【化 2 4】

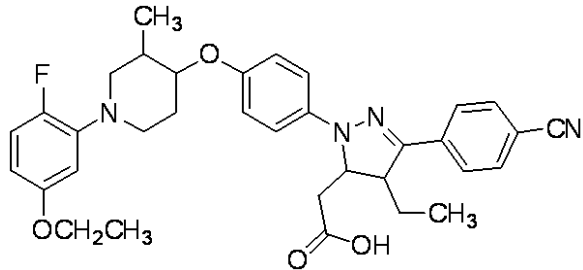


40

【化 2 5】



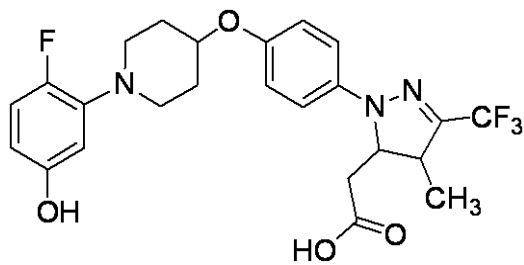
【化 2 6】



10

および

【化 2 7】



20

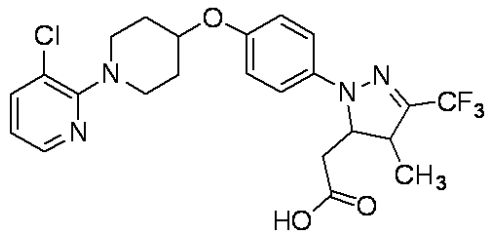
から選択される化合物、あるいはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩またはその溶媒和物を含む。

30

【 0 0 2 6 】

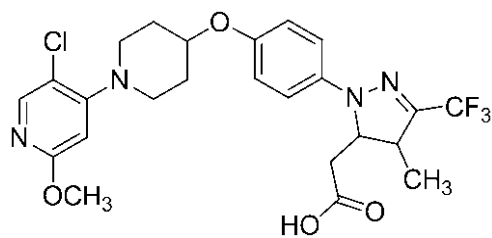
第 9 態様において、本発明の開示内容は、

【化 2 8】



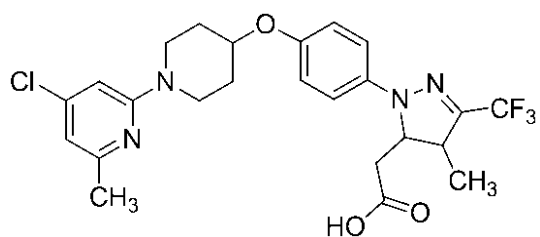
40

【化 2 9】



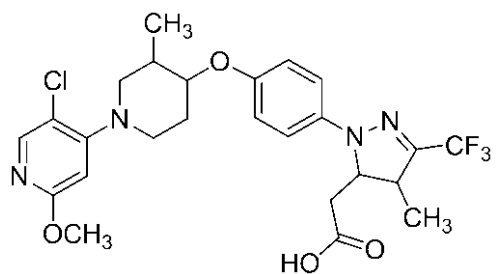
50

【化 3 0】



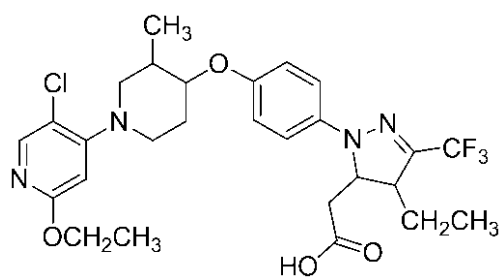
【化 3 1】

10



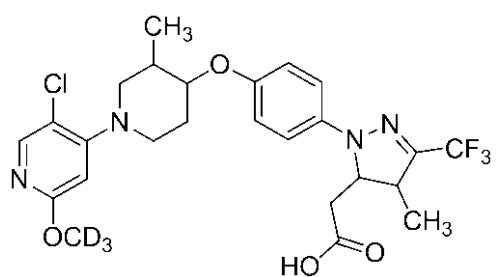
【化 3 2】

20



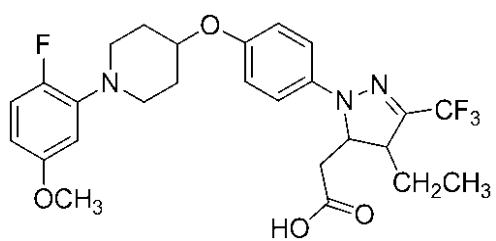
【化 3 3】

30



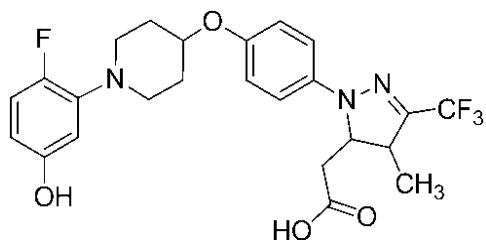
【化 3 4】

40



および

【化 3 5】

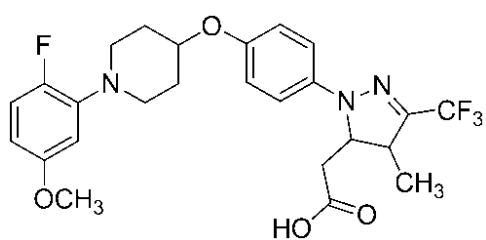


から選択される化合物、あるいはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む。

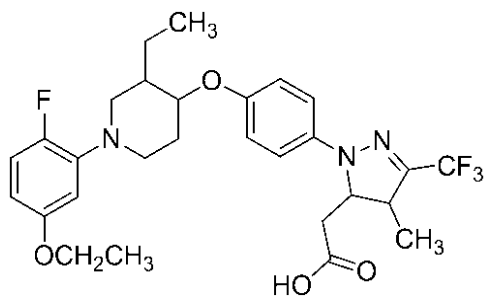
【 0 0 2 7 】

第 1 0 態様において、本発明の開示は、

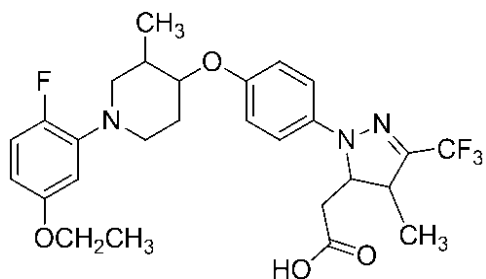
【化 3 6】



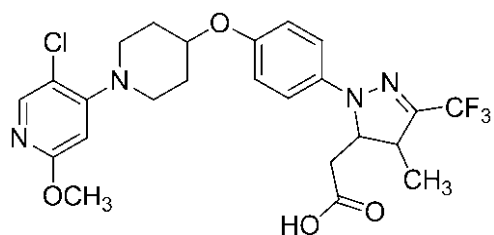
【化 3 7】



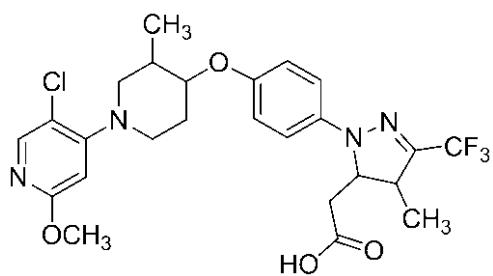
【化 3 8】



【化 3 9】

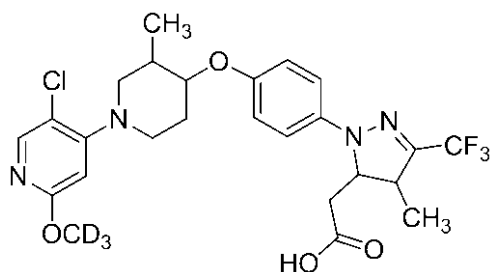


【化 4 0】



【化 4 1】

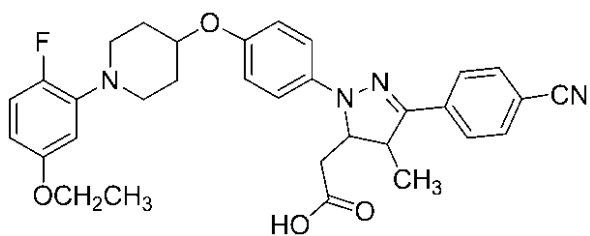
10



および

20

【化 4 2】



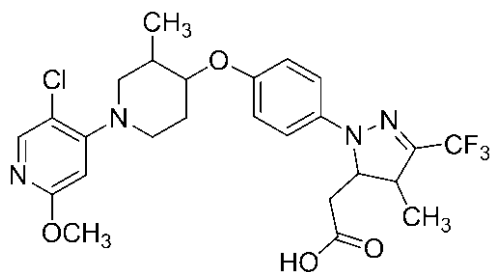
から選択される化合物、あるいはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む。

30

【0028】

別の態様において、本発明は、

【化 4 3】



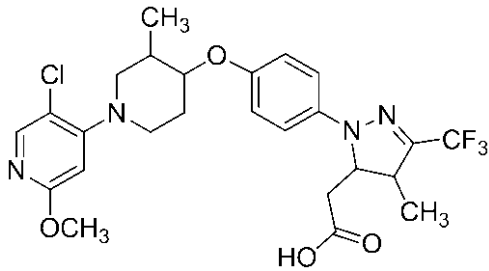
40

の化合物、あるいはその立体異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を提供する

【0029】

別の態様において、本発明は、

【化 4 4】



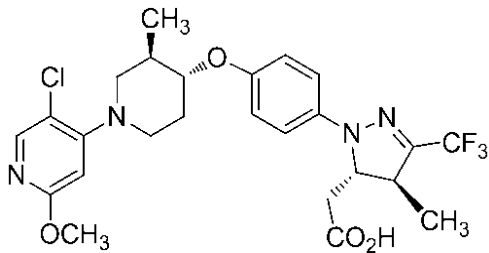
の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容し得る塩を提供する。

10

【 0 0 3 0】

別の態様において、本発明は、

【化 4 5】



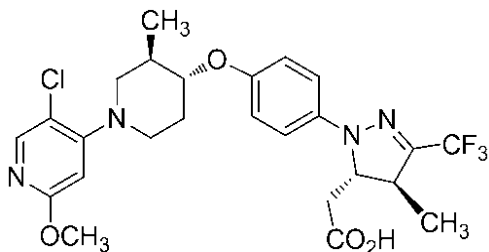
20

の化合物、あるいはその医薬的に許容し得る塩を提供する。

【 0 0 3 1】

別の態様において、本発明は、

【化 4 6】



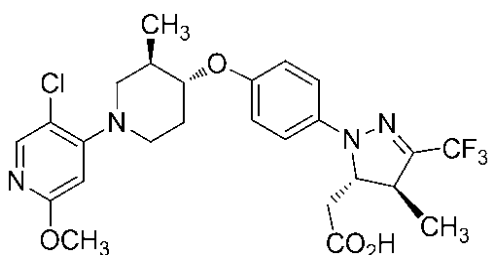
30

の化合物、あるいはその医薬的に許容し得る塩の結晶形態を提供する。

【 0 0 3 2】

別の態様において、本発明は、

【化 4 7】



40

(実施例 8 1 , 異性体 2)

の N - 1 形態を提供する。

【 0 0 3 3】

別の態様において、本発明は、実質的に以下と同等の単位格子パラメータを特徴とする実施例 8 1 , 異性体 2 の N - 1 形態を提供する：

格子定数：

50

$a = 10.1890 (3)$

$b = 13.4473 (6)$

$c = 18.8524 (7)$

$= 90^\circ$

$= 90^\circ$

$= 90^\circ$

空間群： $P2_12_12_1$

分子数/非対称単位：1

密度 (計算値) = 1.391 g/cm^3

ここで該結晶は、約 23°C の温度である。

10

【0034】

別の態様において、本発明は、図1に示されるパターンに実質的に一致した粉末X線回析パターンを特徴とする実施例81, 異性体2のN-1形態を提供する。

【0035】

別の態様において、本発明は、およそ室温にて、後記から選択される4つ以上の 2θ 値を含む粉末X線回析パターンを特徴とする実施例81, 異性体2のN-1形態を提供する： 9.9 ± 0.1 , 10.9 ± 0.1 , 11.9 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 14.4 ± 0.1 , 17.4 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 20.4 ± 0.1 , 21.4 ± 0.1 および 22.2 ± 0.1 。

【0036】

20

別の態様において、本発明は、およそ室温にて、後記から選択される6つ以上の 2θ 値を含む粉末X線回析パターンを特徴とする実施例81, 異性体2のN-1形態を提供する： 9.9 ± 0.1 , 10.9 ± 0.1 , 11.9 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 14.4 ± 0.1 , 17.4 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 20.4 ± 0.1 , 21.4 ± 0.1 および 22.2 ± 0.1 。

【0037】

別の態様において、本発明は、およそ室温にて、次の 2θ 値： 9.9 ± 0.1 , 10.9 ± 0.1 , 11.9 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 14.4 ± 0.1 , 17.4 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 20.4 ± 0.1 , 21.4 ± 0.1 および 22.2 ± 0.1 を含む粉末X線回析パターンを特徴とする実施例81, 異性体2のN-1形態を提供する。

30

【0038】

別の態様において、本発明は、約 186°C を超える吸熱移行を有する図2に示されるパターンに実質的に一致した示差走査熱量測定サーモグラムを特徴とする実施例81, 異性体2のN-1形態を提供する。

【0039】

別の態様において、本発明は、図3に示したサーモグラムに実質的に一致した熱重量分析サーモグラムを特徴とする実施例81, 異性体2のN-1形態を提供する。

【0040】

別の態様において、本発明は、図4に示した等温線に実質的に一致した水分吸着等温線を特徴とする実施例81, 異性体2のN-1形態を提供する。

40

【0041】

別の実施態様において、 R^1 は、0～3つの R^6 で置換されたフェニルである。

【0042】

別の実施態様において、 R^1 は、0～2つの R^6 で置換されたフェニルである。

【0043】

別の実施態様において、 R^1 は、0～1つの R^6 で置換されたフェニルである。

【0044】

別の実施態様において、 R^1 は、0～2つの R^6 で置換されたピリジニルである。

【0045】

別の実施態様において、 R^1 は、0～1つの R^6 で置換されたピリジニルである。

50

【 0 0 4 6 】

別の実施態様において、 R^2 は、独立して、ハロゲンである。

【 0 0 4 7 】

別の実施態様において、 R^2 は、独立して、 C_{1-4} アルキルである。

【 0 0 4 8 】

別の実施態様において、 R^3 は CF_3 である。

【 0 0 4 9 】

別の実施態様において、 R^3 は、後記から独立して選択される：4 - ハロ - Ph、4 - CN - Ph、4 - CO_2 (C_{1-2} アルキル) - Ph、2 - ハロ - 4 - CN - Ph、およびピリミジン - 2 - イル。

10

【 0 0 5 0 】

別の実施態様において、 R^3 は、後記から独立して選択される：4 - ハロ - Ph、4 - CN - Ph、4 - CO_2 (C_{1-2} アルキル) - Ph、および 2 - ハロ - 4 - CN - Ph。

【 0 0 5 1 】

別の実施態様において、 R^4 は、 C_{1-4} アルキルである。

【 0 0 5 2 】

別の実施態様において、 R^4 は、シクロプロピルメチルである。

【 0 0 5 3 】

別の実施態様において、 R^6 は、後記から各々独立して選択される：ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシ。

20

【 0 0 5 4 】

別の実施態様において、 R^6 は、後記から各々独立して選択される：ハロゲンおよび C_{1-4} アルキル。

【 0 0 5 5 】

別の実施態様において、 R^6 は、後記から各々独立して選択される：ハロゲンおよび C_{1-4} アルコキシ。

【 0 0 5 6 】

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $hGPR40$ EC_{50} 値 ≤ 10 μM を有する。

30

【 0 0 5 7 】

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $hGPR40$ EC_{50} 値 ≤ 5 μM を有する。

【 0 0 5 8 】

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $hGPR40$ EC_{50} 値 ≤ 1 μM を有する。

【 0 0 5 9 】

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $hGPR40$ EC_{50} 値 ≤ 0.5 μM を有する。

【 0 0 6 0 】

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $hGPR40$ EC_{50} 値 ≤ 0.2 μM を有する。

40

【 0 0 6 1 】

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $hGPR40$ EC_{50} 値 ≤ 0.1 μM を有する。

【 0 0 6 2 】

II. 発明の別の実施態様

別の一実施態様において、本発明は、少なくとも1つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む組成物を提供する。

50

【 0 0 6 3 】

別の一実施態様において、本発明は、医薬的に許容し得る担体、ならびに少なくとも1つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 4 】

別の一実施態様において、本発明は、医薬的に許容し得る担体、ならびに治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 5 】

別の一実施態様において、本発明は、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を製造するための方法を提供する。

10

【 0 0 6 6 】

別の一実施態様において、本発明は、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を製造するための中間体を提供する。

【 0 0 6 7 】

別の一実施態様において、本発明は、別の治療薬（複数可）をさらに含む医薬組成物を提供する。本発明の別の治療剤の例には、抗糖尿病薬、抗高血糖薬、抗高インスリン薬、抗網膜症薬、抗神経障害薬、抗腎障害薬、抗アテローム性動脈硬化薬、抗虚血薬、降圧薬、抗肥満薬、抗脂質異常薬、抗高脂血症薬、抗高トリグリセライド血症薬、抗高コレステロール血症薬、抗再狭窄薬、抗膵臓薬、脂質低下薬、摂食障害薬、記憶増強薬、抗認知症薬、認知促進薬、食欲抑制薬、心不全治療剤、末梢動脈疾患の治療薬および抗炎症薬が挙げられるが、これらに限定するものではない。

20

【 0 0 6 8 】

好ましい実施態様において、本発明は、別の治療剤が、例えば、ジペプチジルペプチダーゼ - I V (D P P 4) 阻害剤（例えば、サクサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、アログリプチンおよび「 B M S D P P 4 i 」から選択されるメンバー）、および/またはナトリウム - グルコーストランスポーター - 2 (S G L T 2) 阻害剤（例えば、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジンおよびレマグリフロジンから選択されるメンバー）である、医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 9 】

好ましい実施態様において、本発明は、別の治療剤が、例えば、D P P 4 阻害剤（例えば、サクサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、および「 B M S D P P 4 i 」から選択されるメンバー）である、医薬組成物を提供する。

30

【 0 0 7 0 】

好ましい実施態様において、本発明は、別の治療剤が、例えば、S G L T 2 阻害剤（例えば、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジンおよびレマグリフロジンから選択されるメンバー）である、医薬組成物を提供する。

【 0 0 7 1 】

別の一実施態様において、本発明は、G P R 4 0 が関連する複数の疾患または障害の治療および/または予防方法を提供するものであって、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独、または本発明の別の化合物および/または別のタイプの少なくとも1つの治療薬と適宜組み合わせることで治療および/または予防が必要な患者に投与することの特徴とする方法を提供する。

40

【 0 0 7 2 】

本発明に従って予防、調節、または治療することができるG P R 4 活性と関連のある疾患または障害の例には、例えば、糖尿病、高血糖症、耐糖能障害、妊娠性糖尿病、インスリン耐性、高インスリン血症、網膜症、神経障害、腎障害、糖尿病性腎臓疾患、急性腎臓傷害、心腎症候群、急性冠症候群、創傷治癒の遅延、アテローム性動脈硬化症およびその後遺症、心機能異常、うつ血性心不全、心筋虚血、脳卒中、メタボリックシンドローム、

50

高血圧症、肥満症、脂肪肝疾患、脂質異常症、脂質代謝異常、高脂血症、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低い高比重リポタンパク質（HDL）、高い低比重リポタンパク質（LDL）、非心臓性虚血、膵炎、脂質障害、神経変性疾患、認知障害、認知症、ならびに肝疾患、例えばNASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）および肝硬変症が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0073】

別の一実施態様において、本発明は、糖尿病、高血糖症、妊娠性糖尿病、肥満症、脂質代謝異常、高血圧症および認知障害の治療および/または予防方法であって、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独、または本発明の別の化合物および/または別のタイプの少なくとも1つの治療薬と適宜組み合わせることで治療および/または予防が必要な患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

10

【0074】

別の一実施態様において、本発明は、糖尿病の治療および/または予防方法であって、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独、または本発明の別の化合物および/または別のタイプの少なくとも1つの治療薬と適宜組み合わせることで治療および/または予防が必要な患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

【0075】

別の一実施態様において、高血糖症の治療および/または予防方法であって、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独、または本発明の別の化合物および/または別のタイプの少なくとも1つの治療薬と適宜組み合わせることで治療および/または予防が必要な患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

20

【0076】

別の一実施態様において、肥満症の治療および/または予防方法であって、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独、または本発明の別の化合物および/または別のタイプの少なくとも1つの治療薬と適宜組み合わせることで治療および/または予防が必要な患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

【0077】

別の一実施態様において、脂質代謝異常の治療および/または予防方法であって、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独、または本発明の別の化合物および/または別のタイプの少なくとも1つの治療薬と適宜組み合わせることで治療および/または予防が必要な患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

30

【0078】

別の一実施態様において、本発明は、高血圧症の治療および/または予防方法であって、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独、または本発明の別の化合物および/または別のタイプの少なくとも1つの治療薬と適宜組み合わせることで治療および/または予防が必要な患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

【0079】

別の一実施態様において、本発明は、認知障害の治療および/または予防方法であって、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独、または本発明の別の化合物および/または別のタイプの少なくとも1つの治療薬と適宜組み合わせることで治療および/または予防が必要な患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

40

【0080】

別の一実施態様において、本発明は、本発明の化合物の治療における使用を提供する。

【0081】

別の一実施態様において、本発明は、GPR40が関連する複数の疾患または障害の治療および/または予防のための療法において使用するための本発明の化合物を提供する。

【0082】

別の一実施態様において、本発明はまた、GPR40が関連する複数の疾患または障害の治療剤および/または予防剤の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

50

【 0 0 8 3 】

別の一実施態様において、本発明は、G P R 4 0 が関連する複数の疾患または障害の治療および / または予防のための方法であって、治療上の有効量の第 1 および第 2 の薬剤（ここで、第 1 の薬剤は本発明の化合物である）を治療および / または予防が必要な患者に投与することを特徴とする方法を提供する。好ましくは、第 2 の薬剤は、例えば、D P P 4 阻害剤（例えば、サクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチンおよびアログリブチンから選択されるメンバーである）である。

【 0 0 8 4 】

別の一実施態様において、本発明は、治療において、同時、別々、または逐次に使用するための本発明の化合物および別の薬剤（複数可）の合剤を提供する。

10

【 0 0 8 5 】

別の一実施態様において、G P R 4 0 が関連する複数の疾患または障害を治療および / または予防において、同時、別々、または逐次に使用するための本発明の化合物および別の薬剤（複数可）の合剤を提供する。

【 0 0 8 6 】

必要であれば、本発明の化合物を、同じ投薬形態にて経口的に、別の経口投薬形態にて、または注射により投与し得る 1 以上の別の抗糖尿病薬および / または 1 以上の別のタイプの治療剤と組合せて使用してもよい。本発明の G P R 4 0 受容体モジュレーターと組合せて適宜用いることができる抗糖尿病薬の別のタイプは、同じ投薬形態にて経口的に、別の経口投薬形態にて、または注射により投与して、更なる薬物治療の利益をもたらし得る 1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上の抗糖尿病薬または抗高血糖薬であり得る。

20

【 0 0 8 7 】

本発明の G P R 4 0 受容体モジュレーターと組合せて用いられる抗糖尿病薬には、インスリン分泌促進剤、インスリン増感剤、G P R 4 0 受容体モジュレーター、別の抗糖尿病薬が挙げられるが、これらに限定するものではない。これらの薬剤には、D P P 4 阻害剤（例えば、シタグリブチン、サクサグリブチン、アログリブチン、リナグリブチンおよびビルダグリブチン）、ピグアナイド類（例えば、メトホルミンおよびフェンホルミン）、スルホニル尿素類（例えば、グリブリド、グリメピリドおよびグリビジド）、グルコシダーゼ阻害剤類（例えば、アカルボース、ミグリトール）、P P A R アゴニスト、例えばチアゾリジンジオン類（例えば、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）、P P A R / 二重アゴニスト類（例えば、ムラグリタザール、テサグリタザールおよびアレグリタザール）、グルコキナーゼ活性剤、G P R ¹ 1 9 受容体モジュレーター（例えば、M B X - 2 9 5 2、P S N 8 2 1、および A P D 5 9 7）、G P R ¹ 2 0 受容体モジュレーター（例えば、Shimpukade, B. et al. J. Med. Chem. 55(9) : 4511-4515 (2012) に記載のとおり）、S G L T 2 阻害剤（例えば、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジンおよびレマグリフロジン）、M G A T 阻害剤（例えば、Barlind, J.G. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 23(9) : 2721-2726 (2013) または US2013/0143843A1 に記載のとおり）、アミリンアナログ、例えばプラムリントイドおよび / またはインスリンが挙げられるが、これらに限定するものではない。

30

【 0 0 8 8 】

本発明の G P R 4 0 受容体モジュレーターを、適宜、糖尿病合併症を治療するための薬剤と組み合わせて用いることができる。これらの薬剤には、P K C 阻害剤類および / または A G E 阻害剤類が挙げられる。

40

【 0 0 8 9 】

本発明の G P R 4 0 受容体モジュレーターを、適宜、1 以上の食欲減退薬および / または減量薬、例えばジェチルプロピオン、フェンジメトラジン、フェンテルミン、オーリストット、シブトラミン、ロルカセリン、プラムリントイド、トピラマート、M C H R 1 受容体アンタゴニスト類、オキシントモジュリン、ナルトレキソン、アミリンペプチド、N P Y Y 5 受容体モジュレーター、N P Y Y 2 受容体モジュレーター、N P Y Y 4 受容体モジュレーター、セチリスタット、5 H T 2 c 受容体モジュレーターなどと組合せ

50

て用いてもよい。本発明の G P R 4 0 受容体モジュレーターを、グルカゴン様ペプチド - 1 受容体 (G L P - 1 R) のアゴニスト、例えばエキセナチド、リラグルチド、 G L P - 1 (1 - 3 6) アミド、 G L P - 1 (7 - 3 6) アミド、 G L P - 1 (7 - 3 7) と組合せて用いてもよく、これらは、注射、鼻腔内、または経皮またはパッカルデバイス類により投与されてもよい。

【 0 0 9 0 】

本発明は、本発明の精神または本質から逸脱することなしに別の具体的な形態で例示されてもよい。本発明は本明細書に記載される本発明の好ましい態様の全ての組合せを包含する。本発明のいずれかのおよび全ての実施態様が、いずれの他の実施態様 (単数または複数) と組み合わせられて別のさらなる実施態様が記載されることは明らかであろう。実施態様の個々の各要素がそれ自体独立した実施態様であることも明らかである。さらに、ある実施態様のいずれの要素がいずれの実施態様のいずれかのまたは全ての要素と組み合わせられてさらなる実施態様が記載される。

【 0 0 9 1 】

I I I . 化学

本明細書および添付の請求項を通して、所定の化学式または化合物名には、全ての立体異性体ならびに光学異性体およびそのラセミ混合物 (かかる異性体が存在する場合) を包含する。別段の記載がなければ、全てのキラル (エナンチオマーおよびジアステレオマー) ならびにラセミ体が、本発明の範囲に包含される。 C = C 二重結合、 C = N 二重結合、環系などの多くの幾何異性体もまた本発明の化合物に存在し得、かかる全ての安定な異性体が本発明に包含される。本発明の化合物のシス - およびトランス - (または E - および Z -) 異性体も記載され、異性体の混合物または分割された異性体形態として単離され得る。本発明の化合物は、光学活性な形態またはラセミ体の形態で単離され得る。光学活性な形態は、立体異性体の分割または光学活性な出発物質からの合成により製造され得る。本発明の化合物の製造に用いられる全てのプロセスおよびそこで製造される全ての中間体は本発明の一部と見做される。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が製造される場合、それらは一般的な方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化で分離することができる。プロセスの条件に依存して、本発明の最終生成物は遊離 (中性) または塩の形態で得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の形態の両方が、本発明の範囲に包含される。望ましい場合、化合物のある形態が別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は、塩に変換されてもよく ; 塩は、遊離化合物または別の塩に変換されてもよく ; 本発明の化合物の異性体の混合物が、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物の遊離の形態およびその塩は、水素原子が該分子の別の部位に転位し、次いで該分子の該原子間の化学結合が再編成されるような複数の互変異性体の形態で存在してもよい。全ての互変異性体は、それらが存在する限り、本発明に包含されることは明らかであろう。

【 0 0 9 2 】

本明細書中で用いられるように、用語「アルキル」または「アルキレン」は、所定の数の炭素原子を有する分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される。例えば、「 C₁ - C₆ アルキル」または「 C₁ - ₆ アルキル」は、 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、別の化学基により置換される少なくとも 1 つの水素で置換されていなくても、または置換されていてもよい。アルキル基の例示には、メチル (M e) 、エチル (E t) 、プロピル (例えば、 n - プロピルおよびイソプロピル) 、ブチル (例えば、 n - ブチル、イソブチル、 t - ブチル) 、およびペンチル (例えば、 n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル) が挙げられるが、これらに限定するものではない。「 C₀ アルキル」または「 C₀ アルキレン」が使用される場合には、それは、直接結合を示すことを意図される。

【 0 0 9 3 】

「アルケニル」または「アルケニレン」には、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所が起こり得る特定数の炭素原子および 1 以上、好ましくは 1 ~ 2 の炭素-炭素の二重結合を有する

直接または分枝鎖立体配置のいずれかの炭化水素を包含することを意図される。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」または「 $C_2 - 6$ アルケニル」(またはアルケニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルケニル基を包含することが意図される。アルケニルの例示には、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、2 - メチル - 2 - プロペニルおよび4 - メチル - 3 - ペンテニルが包含されるが、これらに限定するものではない。

【0094】

該用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」には、-O-アルキル基をいう。例えば、「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」または「 $C_1 - 6$ アルコキシ」(またはアルキルオキシ)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルコキシ基を包含することが意図される。実施例アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、n - プロポキシおよびイソプロポキシ)、およびt - ブトキシを包含するが、これらに限定するものではない。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」とは、硫黄架橋を介して結合した規定数の炭素原子を有する上記に規定したようなアルキル基を意味し、例えば、メチル - S - およびエチル - S - である。

【0095】

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを包含する。「ハロアルキル」は、1またはそれ以上のハロゲンで置換された、所定の数の炭素原子を有する分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される。ハロアルキルの例は、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2 - トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルである。ハロアルキルの例はまた、1またはそれ以上のフルオロで置換された、所定の数の炭素原子を有する分枝および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むと意図される「フルオロアルキル」である。

【0096】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素による架橋を介して結合した、所定の数の炭素原子を有する上と同義のハロアルキル基を意味する。例えば、「 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ハロアルコキシ基を含むと意図される。ハロアルコキシの例は、限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2 - トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシである。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄による架橋を介して結合した、指定された数の炭素原子を有する上と同義のハロアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル - S - 、およびペンタフルオロエチル - S - である。

【0097】

用語「シクロアルキル」は、単環、二環または多環の環系を包含する環状アルキル基を意味する。例えば、「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」または「 $C_3 - 6$ シクロアルキル」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 シクロアルキル基を含むと意図される。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびノルボルニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。1 - メチルシクロプロピルおよび2 - メチルシクロプロピルといった分枝のシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に包含される。用語「シクロアルケニル」は環状アルケニル基を意味する。 $C_4 - 6$ シクロアルケニルは C_4 、 C_5 、および C_6 シクロアルケニル基を含むと意図される。シクロアルケニル基の例は、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルであるが、これに限定するものではない。

【0098】

本明細書中で用いられるように、「炭素環」、「炭素環の」または「炭素環残基」は、いずれの安定な3、4、5、6、7、もしくは8員の単環式または二環式の、あるいは7、8、9、10、11、12もしくは13員の二環式環または三環式の環を意味し、そのいずれも飽和でも一部不飽和でもよく、芳香族であってもよい。かかる炭素環の例には、

シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブテニル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0] ビシクロオクタン、[4.3.0] ビシクロノナン、[4.4.0] ビシクロデカン (デカリン)、[2.2.2] ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル (テトラリン) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましい炭素環は、別段の記載が無ければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、インダニルおよびテトラヒドロナフチルである。用語「炭素環」が用いられる場合、それは「アリール」を含むと意図される。有橋環は、1 以上、好ましくは 1 ~ 3 個の炭素原子が、2 個の隣接していない炭素原子と結合する場合に生じる。好ましい架橋は、1 または 2 個の炭素原子である。架橋により、常に単環式環が三環式環に変わることに注目される。環が架橋される場合には、該環のための置換基は、該架橋上に存在し得る。

10

【 0 0 9 9 】

本明細書中で用いられるように、用語「二環式炭素環」または「二環式炭素環式基」は、2 つの縮合した環および炭素原子を含む安定な 9 または 10 員炭素環式環を意味する。2 つの縮合した環の内、1 つの環は第 2 の環に縮合したベンゾ環であり；第 2 の環は飽和、一部不飽和、または芳香族の 5 または 6 員の炭素環である。二環式炭素環式基は安定な構造が得られるならいずれの炭素原子においてそのペンダント基と結合していてもよい。本明細書に記載される二環式炭素環式基は、その結果得られる化合物が安定であるなら、いずれの炭素原子において置換されていてもよい。二環式炭素環式基の例は、限定されないが、ナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、およびインダニルである。

20

【 0 1 0 0 】

「アリール」基は、単環式または二環式芳香族炭化水素を意味し、例えば、フェニルおよびナフチルである。アリール部分は周知であり、例えば、Hawley ' s Condensed Chemical Dictionary, 13th ed., Lewis, R.J. ed., John Wiley & Sons, Inc., New York (1997) に記載される。「C₆₋₁₀ アリール」はフェニルおよびナフチルを意味する。

【 0 1 0 1 】

本明細書中で用いられる用語「ベンジル」とは、メチル基上の水素原子の 1 つが、フェニル基で置換されたものをいう。

30

【 0 1 0 2 】

本明細書中で用いられるように、用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環式基」は、飽和、一部不飽和、または完全に不飽和であり、炭素原子、ならびに N、O および S からなる群より独立して選択される 1、2、3 もしくは 4 個のヘテロ原子を含む安定な 3、4、5、6、もしくは 7 員の単環式、または 7、8、9、10、11、12、13 もしくは 14 員の二環式ヘテロ環式環を意味し；上と同義のヘテロ環式環がベンゼン環に縮合したいずれの多環式基を包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜酸化されていてもよい (即ち、N、O および S (O)_p、ここで p は 0、1 または 2 である)。窒素原子は置換されていても非置換でもよい (即ち、N または N R、ここで R は H または、指定される場合、他の置換基である)。ヘテロ環式環は安定な構造が得られるならいずれの炭素原子においてそのペンダント基と結合していてもよい。本明細書に記載されるヘテロ環式環は、結果として得られる化合物が安定であるなら、炭素原子または窒素原子において置換されていてもよい。ヘテロ環の窒素は適宜四級化されていてもよい。ヘテロ環中の S および O 原子の全数が 1 を超える場合に、その時にこれらのヘテロ原子が互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロ環中の S および O 原子の全数が 1 を超えないことが好ましい。用語「ヘテロ環」が用いられる場合、それは「ヘテロアリール」を含むと意図される。

40

【 0 1 0 3 】

ヘテロ環の例示には、アクリジニル、アゼチジニル、アゾチニル (azocinyl)、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキ

50

サゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H, 6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルピリミジニル(oxazolidinylperimidinyl)、オキソインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナンスロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 - ピロリドニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。例えば、上記ヘテロ環などを含有する縮合環およびスピロ化合物もまた含まれる。

【0104】

5 ~ 10 員ヘテロ環の例示には、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキソインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソオキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルおよびピラゾロピリジニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0105】

5 ~ 6 員ヘテロ環の例示には、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定するものではない。例えば上記と同義のヘテロ環を含む、縮合環およびスピロ化合物もまた、含まれる。

【0106】

本明細書中で用いられるように、用語「二環式ヘテロ環」または「二環ヘテロ環式基」は、2つの縮合環を含有し、かつ炭素原子とN、OおよびSからなる群から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含有する安定な9または10員ヘテロ環式環系を意味すると意図される。2つの縮合環のうち、1つの環は、5員ヘテロアリール環、6員ヘテロアリール環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、各々第2の環と縮合される。該第2の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、かつ5員ヘテロ環、6員ヘテロ環または炭素環（但し、第2の環が炭素環である場合、第1の環はベンゾではない）を含む5または6員単環式環である。

【0107】

二環ヘテロ環式基は、安定な構造をもたらすいずれのヘテロ原子または炭素原子でもそのペンダント基に結合され得る。得られる化合物が安定であるならば、本明細書に記載の二環ヘテロ環式基は、炭素または窒素原子で置換されてもよい。ヘテロ環内のSおよびO原子の全数が1を超える場合に、その時にこれらのヘテロ原子が互いに隣接しないことが好ましい。ヘテロ環内のSおよびO原子の全数が1を超えないことが好ましい。

【0108】

二環ヘテロ環式基の例示には、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリニル、および1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリニルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0109】

本明細書中で用いられるように、用語「芳香族ヘテロ環式基」または「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素または窒素といった少なくとも1つのヘテロ原子の環員を含む安定な単環式および二環式芳香族炭化水素を意味すると意図される。ヘテロアリール基は、例えば、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ブリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサンである。ヘテロアリール基は置換されていてよく、非置換でもよい。窒素原子は置換されていてよく非置換でもよい（即ち、NまたはNR、ここで、RはHであるか、または定義される場合、別の置換基である）。硫黄および硫黄ヘテロ原子は、適宜酸化されていてよく（即ち、N OおよびS(O)_p、ここでpは0、1または2である）。

【0110】

5～6員ヘテロアリールの例示には、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0111】

本明細書中で用いられるように、用語「芳香族ヘテロ環式基」または「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素または窒素といった少なくとも1つのヘテロ原子の環員を含む安定な単環式および多環式芳香族炭化水素を意味すると意図される。ヘテロアリール基には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾ

10

20

30

40

50

リル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサンが挙げられるが、これらに限定するものではない。ヘテロアリール基は置換されていてもよく、非置換でもよい。窒素原子は置換されていても非置換でもよい（即ち、NまたはNR、ここで、RはHであるか、または定義される場合、別の置換基である）。窒素および硫黄ヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい（即ち、N⁺OおよびS(O)_p、ここで、pは0、1または2である）。

【0112】

5～6員ヘテロアリールの例示には、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0113】

有橋環は、ヘテロ環の定義にも含まれる。1以上の、好ましい1～3つの原子（即ち、C、O、N、またはS）が2つの隣接していない炭素または窒素原子に結合する場合に、有橋環が生じる。有橋環の例示には、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2つの窒素原子および炭素-窒素基が挙げられるが、これらに限定するものではない。架橋により、常に単環式環が三環式環に変わること注目される。環が架橋される場合には、該環のために置換基は、該架橋上に存在し得る。

【0114】

用語「対イオン」は塩素イオン、臭素イオン、水酸化物イオン、酢酸イオン、硫酸イオンなどの負に荷電した種類、またはナトリウム(Na⁺)、カリウム(K⁺)、アンモニウム(R_nNH_m⁺、ここで、n=0～4であり、m=0～4である)などの正に荷電した種類の意味に用いられる。

【0115】

点で描画した環が環構造の中で使用された場合、これは、環構造が、飽和、部分飽和または不飽和されることを示す。

【0116】

本明細書中で用いられるように、該用語「アミン保護基」とは、エステル還元試薬、二置換ヒドラジン、R⁴-MおよびR⁷-M、求核試薬、ヒドラジン還元試薬、活性化剤、強塩基、障害アミン、塩基および環化剤に対して安定である、アミン基を保護するために有機合成の技術分野で公知のいずれかの基である。これらの条件を充たすかかるアミン保護基は、Greene, T.W. et al., *Protectings in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) および *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981) に記述されており、この開示内容を参照により本明細書に組み込む。アミン保護基の例示には、次のものが挙げられるが、これらに限定するものではない：(1) アシル型、例えばホルミル、トリフルオロアセチル、フタリルおよびp-トルエンスルホニル；(2) 芳香族カルバメート型、例えばベンジルオキシカルボニル(Cbz)、置換ベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、および9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)；(3) 脂肪族カルバメート型、例えばtert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニルおよびアリルオキシカルボニル；(4) 環状アルキルカルバメート型、例えばシクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニル；(5) アルキル型、例えばトリフェニルメチルおよびベンジル；(6) トリアルキルシラン、例えばトリメチルシラン；(7) チオール含有型、例えばフェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイル；ならびに(8) アルキル型、例えばトリフェニルメチル、メチルおよびベンジル；ならびに、置換されたアルキル型、例えば2,2,2-トリクロロエチル、2-フェニルエチルおよびt-ブチル；ならびに、トリアルキルシラン型、例えばトリメチルシラン。

【0117】

本明細書中で用いられるように、用語「置換された」は少なくとも1つの水素原子が水素ではない基で置き換えられていることを意味し、ただし、通常の原子価は維持され、置換により安定な化合物が得られるものとする。環の二重結合は、本明細書中で用いられるように、2つの隣接する環原子間で形成される二重結合である（例えば、 $C = C$ 、 $C = N$ 、または $N = N$ ）。

【0118】

本発明の化合物に窒素原子が存在する場合（例えば、アミン類）、これらは酸化剤（例えば、 $mCPBA$ および / または過酸化水素）の処理により N -オキシド類に変換されて、本発明の別の化合物を提供できる。このため、提示かつ請求の範囲に記載の窒素原子は、この提示された窒素原子およびその N -オキシド（ $N = O$ ）誘導体の両方を包含すると見做される。

10

【0119】

任意の変数が、化合物のいずれかの構成成分または式中に1回以上現れる場合、各々おける規定は本明細書の別の箇所における各定義とは独立しているものとする。故に、例えば、ある基が、0～3個の R で置換される場合、該基は最大3個の R 基で適宜置換されていてもよく、 R 基の各々は R の定義から独立して選択される。

【0120】

置換基への結合が、環内の2個の原子を連結する結合を横切るように示される場合、かかる置換基はその環上の任意の原子と結合され得る。その置換基が、所与の式の化合物の残余部分とかかる置換基が結合している原子を指定することなく記載されている場合、かかる置換基は、置換基中のいずれの原子によっても結合され得る。

20

【0121】

置換基および / または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物が得られる場合においてのみ許容される。

【0122】

成句「医薬的に許容される」とは、化合物、材料、組成物、および / または投与剤形が、通常の医学的判断の範囲内において、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するために、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、および / または別の問題もしくは合併症を引き起こすことなく、妥当な利益/リスク比に見合って適切であることを意味する。

【0123】

30

本明細書中で用いられるように、「医薬的に許容される塩」とは、親化合物がその酸または塩基塩を調製することにより修飾された、開示された化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の例は、限定されないが、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩である。医薬的に許容される塩とは、形成された親化合物の一般的な無毒な塩または四級アンモニウム塩（例えば、無毒な無機または有機酸から形成された塩）を含む。例えば、かかる一般的な無毒な塩は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸など）から得られる塩；および有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸など）から得られる塩である。

40

【0124】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性または酸性部位を有する親化合物から一般的な化学的方法により合成することができる。一般的に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を化学量の適当な塩基または酸と水中または有機溶媒中、またはそれら2つの混合物中（通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルといった非水性溶媒が好ましい）で反応させることにより製造することができる。適切な塩のリストは、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L. V. Jr. Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012) に

50

記載され、その開示内容を参照により本明細書に取り込む。

【 0 1 2 5 】

さらに、式 I の化合物はプロドラッグの形態で存在してもよい。インビボで変換されて生理活性薬剤（即ち、式 I の化合物）を提供するいずれの薬剤もプロドラッグであり、本発明の範囲および精神に包含される。様々な形態のプロドラッグが周知である。例えば、かかるプロドラッグ誘導体については：

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) および Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112: 309 - 396, Academic Press (1985) ;
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113 - 191, Krosgaard - Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991) ;
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8: 1 - 38 (1992) ;
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77: 285 (1988) ;
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984) ;
- f) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol 47, Wiley-VCH(2011).

を参照されたい。

【 0 1 2 6 】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式 I の化合物それ自体となることによりプロドラッグとしての機能を果たす生理的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響下において起こるため、かかるプロドラッグは、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、該エステル自体が活性である場合、または加水分解が血中で起こる場合に用いられ得る。式 I の化合物の生理的に加水分解可能なエステルの例は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ - C_{1-6} アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ - C_{1-6} アルキル（例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、（5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル） - メチル）、ならびに、例えばペニシリンおよびセファロスポリンの分野で用いられる別の周知の生理的に加水分解可能なエステルである。かかるエステルは、当分野で周知の一般的技法により製造することができる。

【 0 1 2 7 】

プロドラッグの製造は、当技術分野において周知であり、例えば、King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, reproduced, 2006) ; Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Third Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008) に記載される。

【 0 1 2 8 】

本発明の化合物は、同位体で標識された本発明の化合物も包含し、ここで 1 以上の原子は、原子番号は同一であるが、通常天然に存在するものとは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられている。本発明の化合物に包含される化合物として適当な同位体の例は、水素の同位体、例えば ^2H （デュートリウムに対して「D」としても表される）および ^3H 、炭素の同位体、例えば ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、窒素の同位体、例えば ^{13}N および ^{15}N 、酸素の同位体、例えば ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O が挙げられる。ある種の同位体標識された式 I の化合物、例えば、放射活性同位体を取り込んでいる化合物は、薬物および / または基質組織分布試験において有用である。放射活性同位体トリチウム、すなわち ^3H 、および炭素 - 14、すなわち ^{14}C が、その取り込みの簡易性および検出手段の簡易性のため、この目的には特に有用である。重い同位体、例えば

デュートリウム、すなわち ^2H による置換は、高い代謝安定性に起因するある治療的利点、例えば、インビボ半減期延長または必要投与量の低下を提供できるため、ある状況において好ましい可能性がある。陽電子放出同位体、例えば ^{11}C 、 ^{15}O および ^{13}N による置換は、基質受容体占有率を試験するための、ポジトロン放出断層撮影 (Positron Emission Tomography) (PET) 試験に有用であり得る。本発明の同位体標識された式 I の化合物は、一般に当業者に公知の慣用法によるか、または本明細書に記述した方法と同様の方法により、別途用いられる非標識試薬に代えて、適当な同位体標識試薬を使用して製造できる。

【0129】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と1つまたはそれ以上の有機または無機溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には、水素結合が含まれる。いくつかの例において、例えば、1つまたはそれ以上の溶媒分子が結晶固形物の結晶格子に取り込まれている場合、溶媒和物は分離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配列および/または無秩序な配列にて存在する。溶媒和物は、定比または不定比量の溶媒分子を含む。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の双方を包含する。溶媒和物の例は、限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレートおよびイソプロパノレートである。溶媒和の方法は技術分野で周知である。

【0130】

具体的な形態を特徴付けるために本明細書で用いられる名称（例えば、「N-1」）は、類似または同一の物理的および化学的特性を有するいずれの他の物質についても、排除するように限定されるべきものではなく、むしろ、この名称は、本明細書に示される特性の情報に従って解釈されるべき単なる識別名として理解されるべきである。

【0131】

「約」なる用語が付されている成分量、重量%、温度などを表わす全ての数字は、記述された数字以上または以下の若干の変動範囲を用いて、その記述された数字と実質的に同じ結果を達成することができるような単なる近似値として理解されるべきである。従って、逆の記載がされていなければ、「約」が付された数値のパラメータは、達成されるべき目的とする特性に依存して変更することができる近似値である。少なくとも請求の範囲と等価な教示内容の適用を制限することを意図せずに、少なくとも、各数値パラメータは、報告された有意な数字の数から、また常套技術を用いて理解されるべきである。

【0132】

全ての測定値は、実験誤差の影響下にあり、また本発明の内容の範囲内にある。

【0133】

本発明は、開示された任意の図または表により記述または特徴付けされており、実験および技術の限界および/または誤差の範囲内にある全ての変数は本発明の範囲内であると理解される。

【0134】

本明細書で用いられる「多形」とは、同一の化学的構造/組成を有するが、結晶を形成する分子および/またはイオンが異なる空間配置をとる結晶形態であることを意味する。

【0135】

本明細書で用いられる「アモルファス」とは、結晶ではない分子および/またはイオンの固体形態を意味する。アモルファスな固体は、明確な最大値による確定的なX線回折パターンを示さない。

【0136】

本発明の結晶形態のサンプルは、実質的に純粋な相均一性にて提供されるが、これは、主要量の単一の結晶形態および場合により微量の1またはそれ以上の別の結晶形態の存在を示す。サンプル中の1つ以上の結晶形態の存在は、例えば、粉末X線回折 (PXRD) または固体状態核磁気共鳴スペクトル (SSNMR) などの技術により決定され得る。例えば、実測PXRDパターンとシミュレーションPXRDパターンとの比較において、余分なピークの存在は、サンプル内に1より多い結晶構造の存在を示しうる。シミュレーシ

ジョン P X R D パターンは、単結晶 X 線データから算出できる。Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-ray Powder Diffraction Pattern", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL - 7196 (April 1963) を参照されたい。

【 0 1 3 7 】

好ましくは、該結晶形態は、シミュレーション P X R D パターンには存在しない余分なピークから生じる実測 P X R D パターンの総ピーク面積が 10 % 未満、好ましくは 5 % 未満、およびより好ましくは 2 % 未満として示される実質的に純粋な相均一性を有する。最も好ましい本発明の結晶形態は、シミュレーション P X R D パターンには存在しない余分なピークから生じる実測 P X R D パターンの総ピーク面積が 1 % 未満の実質的に純粋な相均一性を有するものである。

10

【 0 1 3 8 】

本明細書で用いられる用語「実質的に純粋」とは、結晶形態に関して用いた場合、化合物の重量を基準として、約 90 % 以上、例えば約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、約 99 % 以上の純度を有する化合物を意味し、ならびに化合物 I a の約 100 % 純度と同等の純度を有する化合物もまた意味する。残留物質には、化合物の別の形態および/または化合物の製造中に生じる反応不純物および/または処理中の不純物を含む。例えば、化合物 I の結晶形態は、実質的に純粋であるとみなされ得るということは即ち、その結晶形態が、現在知られており、かつ当分野で一般的に許容されている手段により測定された場合に 90 重量 % 以上の純度を有しており、その残りの 10 重量 % 以下の物質は、化合物 I a の別の形態および/または反応不純物および/または処理中の不純物を含んでいる。

20

【 0 1 3 9 】

反応不純物および/または処理中の不純物の存在は、例えば、クロマトグラフィー、核磁気共鳴分光法、質量分析または赤外分光法などの当分野において公知の解析技術によって決定することができる。

【 0 1 4 0 】

本明細書で用いられるように、パラメーター「分子数/非対称単位」とは、非対称単位の結晶性化合物の分子数を意味する。

【 0 1 4 1 】

本明細書で用いられるように、単位格子パラメーター「分子/単位格子」とは、単位格子中の結晶性化合物の分子数を意味する。

30

【 0 1 4 2 】

本明細書中で用いられる略語は以下である：「1 X」：1 回、「2 X」：2 回、「3 X」：3 回、「」：摂氏、「eq」：当量、「g」：グラム、「mg」：ミリグラム、「L」：リットル、「mL」：ミリリットル、「μL」：マイクロリットル、「N」：規定濃度、「M」：モル濃度、「mmol」：ミリモル、「min」：分、「h」：時間または h、「rt」：室温、「RT」：保持時間、「atm」：気圧、「psi」：ポンド毎平方インチ、「conc.」：濃縮、「aq」：「水溶液」、「sat」または「sat'd」：飽和、「MW」：分子量、「mp」：融点「MS」または「Mass Spec」：質量分析、「ESI」：エレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」：高解像度、「HRMS」：高解像度質量分析、「LCMS」：液体クロマトグラフィー質量分析、「HPLC」：高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」：逆相 HPLC、「TLC」または「tlc」：薄層クロマトグラフィー、「NMR」：核磁気共鳴スペクトロスコピー、「noe」：核オーバーハウザー効果分光法、「1H」：プロトン、「」：デルタ、「s」：一重線、「d」：二重線、「t」：三重線、「q」：四重線、「m」：多重線、「br」：ブロードな、「Hz」：ヘルツ、「」、
「」、
「R」、「S」、「E」、および「Z」：当業者に周知の立体化学の記号。

40

【 0 1 4 3 】

【表 1 - 1】

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	tert-ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	10
Hex	ヘキサン	
MeOH	メタノール	
EtOH	エタノール	
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール	
AcOHまたはHOAc	酢酸	
Ag ₂ CO ₃	炭酸銀	
AgOAc	酢酸銀	
ADDP	1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン	
DEAD	ジエチル アゾジカルボキシレート	20
DBAD	ジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
PBu ₃	トリブチルホスフィン	
CDCl ₃	重水素化-クロロホルム	
CHCl ₃	クロロホルム	
cDNA	相補DNA	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸	
EtOAc	酢酸エチル	30
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
AlCl ₃	塩化アルミニウム	

【表 1 - 2】

Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
DCM	ジクロロメタン	
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	
CH ₃ CNまたはACN	アセトニトリル	
CS ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
HCl	塩酸	
H ₂ SO ₄	硫酸	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KCN	シアン化カリウム	10
mCPBAまたは m-CPBA	メタクロロ過安息香酸	
Pd/C	パラジウム/炭素	
PhSO ₂ Cl	ベンゼンスルホニルクロリド	
i-Pr ₂ NEt	ジイソプロピルエチルアミン	
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
Sphos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ ビフェニル	20
Sphos pre.cat.	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ メトキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチ ルフェニル)]パラジウム(II)-メチル-tert-ブチ ルエーテル付加物	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
9-BBN	9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン	
BBr ₃	三臭化ホウ素	
H ₂ O ₂	過酸化水素	
DIEAまたは ヒューニツヒ塩基	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	30
PS	ポリスチレン	
SiO ₂	酸化ケイ素	
SnCl ₂	塩化スズ(II)	
セレクトフルロ(登録商標) (SELECTFLUOR)	1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビ シクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレー ト)	
L-セレクトリド (L-selectride)	リチウム トリ-sec-ブチル(ヒドリド)ボレート	
TBAF	テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド	40
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	無水トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMSCl	クロロトリメチルシラン	

【表 1 - 3】

TBSOTf	tert-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタン スルホネート	
TBSCl	tert-ブチルジメチルシリル クロリド	
TMSCHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン	
KOAc	酢酸カリウム	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MsCl	塩化メタンスルホニル	
MSOHまたはMSA	メチルスルホン酸	10
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム	
Na ₂ S ₂ O ₃	チオ硫酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NH ₃	アンモニア	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	20
LG	脱離基	
PG	保護基	

【0144】

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に周知の多くの方法で製造することができる。本発明の化合物は、以下に記載される方法、および有機合成化学の分野で公知の合成方法、あるいは当業者により認められているその改変方法を用いて合成することができる。好ましい方法としては、以下に記載のものが挙げられるが、これに限定するものではない。該反応は、用いる試薬および物質に適しており、かつ行われる変換に対して適切な溶媒または溶媒の混合物中で行われる。分子上に存在する官能基が提案される変換と一致していなければならないことは、有機合成分野の当業者には自明であろう。これにより、いくつかの場合において目的の本発明の化合物を得るために、合成工程の順序を調整すること、または1つの特定の工程を他の1つの工程より優先して選択することが必要となろう。

30

【0145】

本発明の新規の化合物は、このセクションに記載される反応および技法を用いて製造され得る。さらに、以下の合成方法の記載において、全ての提案される反応条件、例えば溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間およびワークアップ工程はその反応に標準的なものとして選択されたものであり、当業者はそれを容易に認識すると理解されるべきである。反応条件と適合性の置換基の制限は当業者には明らかであり、その場合、別の方法が用いられなければならない。

40

【0146】

合成

式(I)の化合物は、以下のスキームおよび実施例に記載される例示した製造方法、ならびに当業者に用いられる関連する文献的方法により製造されてもよい。これらの反応のための試薬および方法の例示は、以下および実施例に記載される。下記工程における保護および脱保護は、当分野で周知の常法により行われ得る(例えば、Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)を参照されたい)。有機合成の一般的方法および官能基の変換は、Trost, B.M. et al., eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Ch

50

emistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M. B. et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999)およびその引用文献に記載される。

【 0 1 4 7 】

本発明の化合物を製造するための出発物質として有用な様々な置換ジヒドロピラゾール化合物の合成方法は、当技術分野で周知である。ジヒドロピラゾールを製造するために有用な方法の例示に関しては、以下の文献およびその引用文献を参照されたい: Katritzky et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press Inc., New York (1996); Sibi, M. P. et al., Organic Letters, 11(23):5366 (2009); Sibi, M. P. et al., J. Am. Chem. Soc. 127(23):8276 (2005); Manyem, S. et al., J. Comb. Chem. 9: 20(2007); Garanti, L. et al., Tetrahedron: Asymmetry, 13: 1285 (2002); Molteni, G. Tetrahedron: Asymmetry, 15: 1077 (2004); Benassuti, L. D. et al., Tetrahedron, 60:4627 (2004); Shimizu, T. et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 57: 787 (1984).

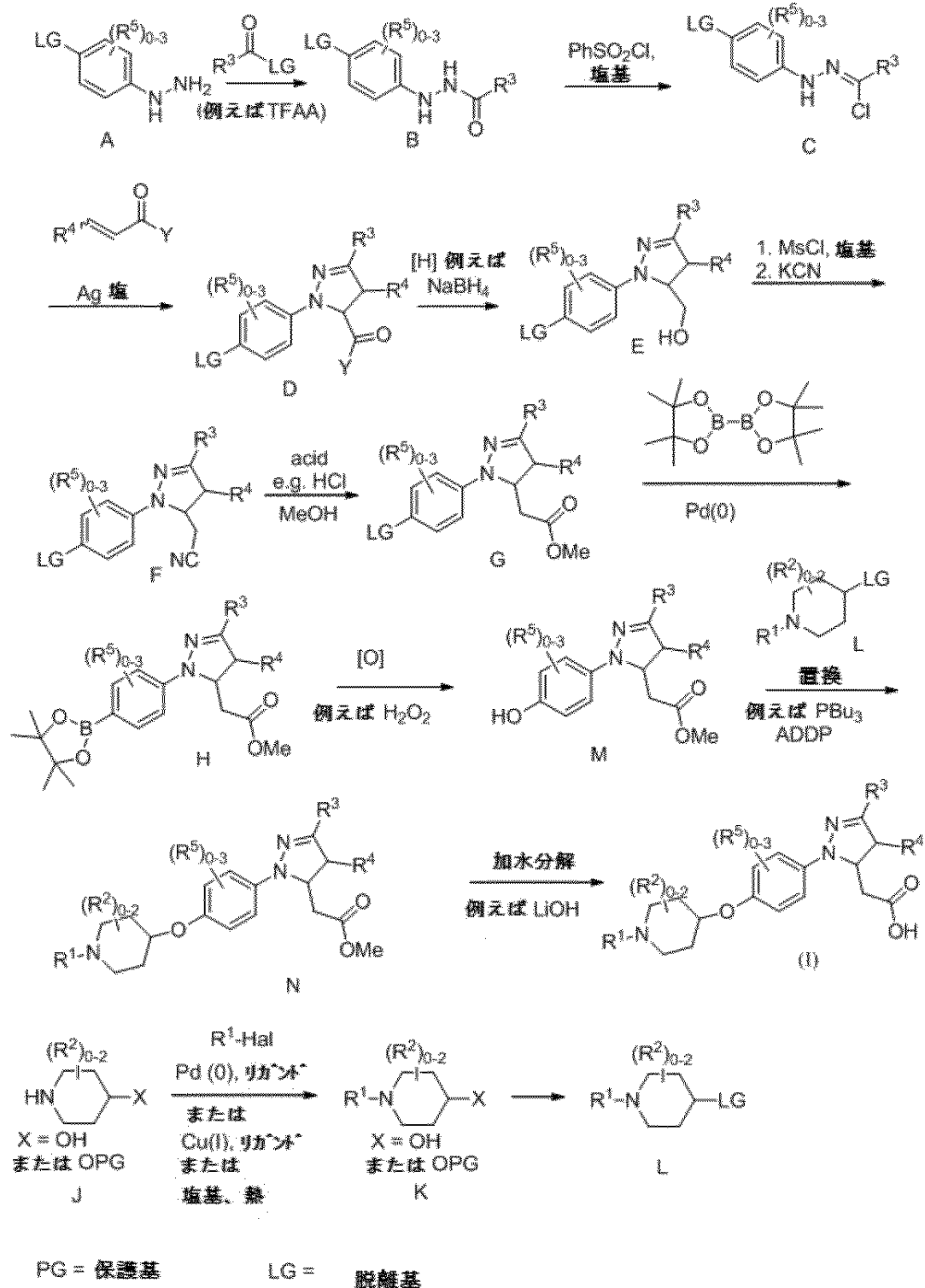
【 0 1 4 8 】

式 (I) の化合物を、スキーム 1 に示したように製造できる。LG (例えば、F、Cl、Br など) を含むヒドラジン A を、無水トリフルオロ酢酸を用いてヒドラジド B に変換して、その後塩化フェニルスルホニルにより処理して、ヒドラゾノイルクロリド C を形成させることができる。ヒドラゾノイルクロリド C を、スキーム 1 に示したように、
 - 不飽和カルボニル化合物 (ここで、Y がキラル助剤、例えば (4S) - フェニルオキサゾリジノンなどまたはアルコキシ基である場合) を用いて [3+2] 付加環化反応に付して、ジヒドロピラゾール D を得ることができる。還元剤 (例えば、NaBH₄ または LiBH₄) による D 中のカルボニル基の還元により、ヒドロキシル E とする。塩化メタンスルホニルなどによる E のヒドロキシル基の活性化ならびにシアン化物試薬 (例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、またはトリメチルシリルシアニド) による置換により、ニトリル F へと至る。ニトリル F を、酸性メタノール分解によりメチルエステル G に変換できる。中間体 G は、金属触媒によるホウ素化により、例えば Pd (dppf) Cl₂ により触媒されて、ボロネート H に変換され得る。H 中のホウ素酸基を解裂することにより、例えば、H₂O₂ を用いる酸化により、フェノール M となる。例えば、PBu₃ および ADDP、または PPh₃ および DEAD、または PPh₃ および DBAD を用いて、L (以下に示した合成) 中のヒドロキシル基をフェノール M と置換して、中間体 N を生成させる。中間体 N を、水酸化物試薬 (例えば、LiOH または NaOH) による加水分解により、式 (I) の化合物に変換できる。中間体 L を、アミン J から合成できる。金属触媒によるアミン化または S_NAr 反応 (例えば、Pd (0)、Cu (I) または塩基と共に加熱) により、アミン J が中間体 K に変換される。K 中の X 基の活性化により、例えばトルエンスルホニルクロリドにより、中間体 L に至る。

【 0 1 4 9 】

【化 4 8】

スキーム 1



【0150】

別法として、式(I)の化合物を、アミノを用いて開始して合成できる；MeIによるOの処置により、アンモニウム塩Pを得る。R¹NH₂および塩基（例えば、Tortolani, D.R. et al., Organic Letters, 1(8): 1261-1263(1999)）に記載のとおり）を用いる処理、その後の還元剤（例えば、L-セレクトリド）を用いる処理によるPからQへの変換により、スキーム2に記載されたようなアルコールSを形成させる。S中のヒドロキシ

10

20

30

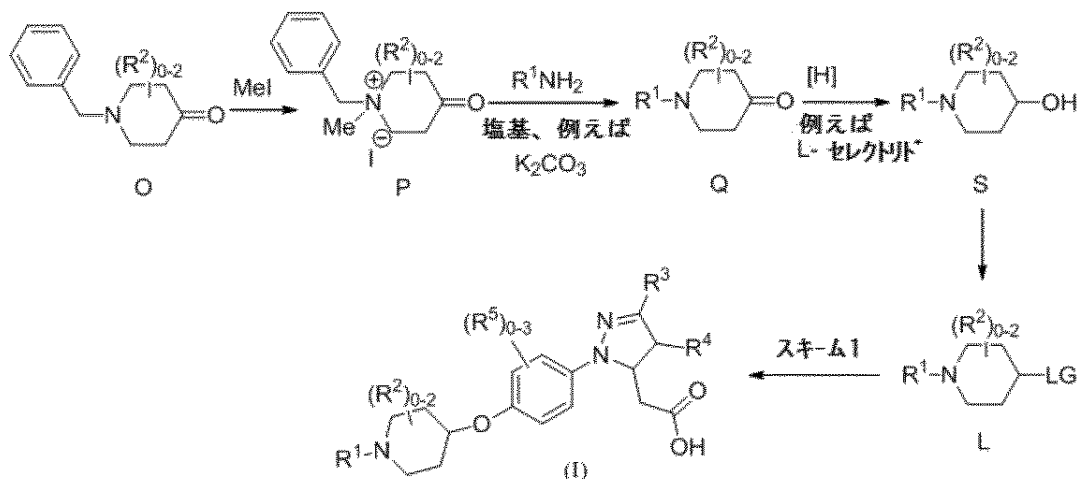
40

50

ル基を脱離基に変換して、例えば塩化メタンスルホニルにより、中間体 L を得る。中間体 L を、スキーム 1 に記載した合成工程に従って、式 (I) の化合物に変換することができる。

【化 49】

スキーム 2



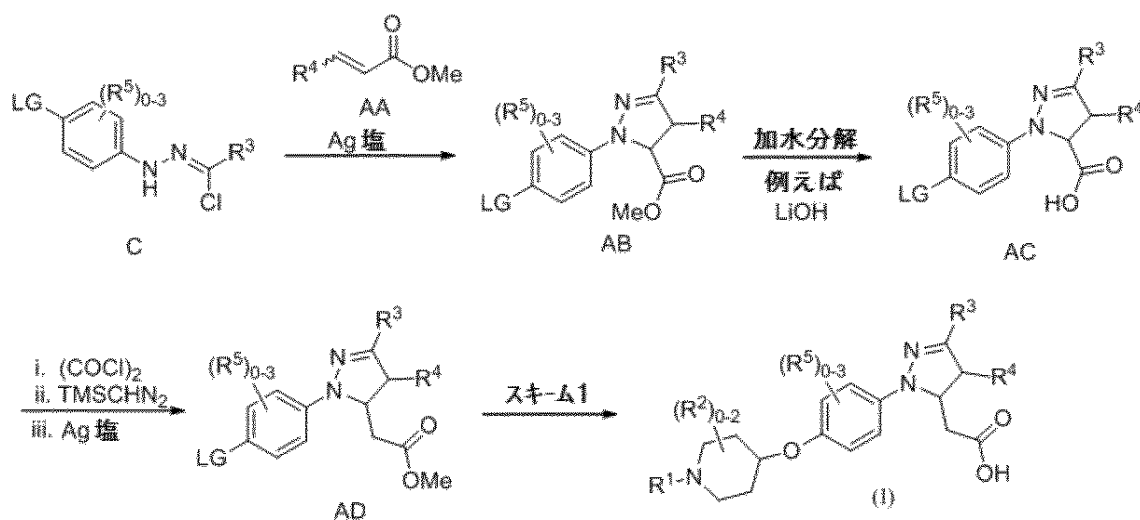
10

【0151】

別法として、式 (I) の化合物を、スキーム 4 に記載したとおり、Ag 塩の存在下において、中間体 C と置換アクリレート AA との反応により合成して、ジヒドロピラゾール AB を提供することができる。メチルエステル AB を、例えば LiOH などにより加水分解して、カルボン酸 AC を得ることができる。カルボン酸 AC を、アート-アイシュタートホモロゲーションによりエステル AD に変換できる。中間体 AD を、スキーム 1 に記載した合成工程に従って、式 (I) の化合物に変換できる。

スキーム 4

【化 50】



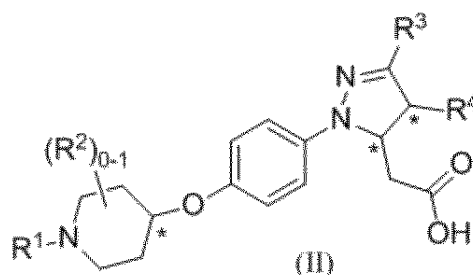
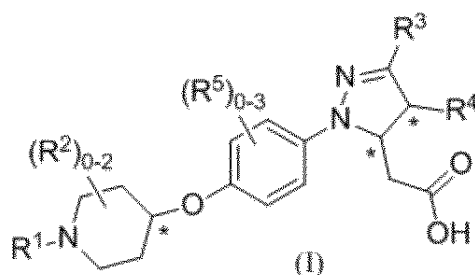
30

40

【0152】

明細書に記載した本発明の化合物は、不斉中心を有することができる。例えば、式 (I) または式 (II) 中のキラル炭素原子は、下記に示したとおり、S または R 立体配置のいずれかにて存在する。

【化 5 1】



10

【 0 1 5 3 】

従って、式 (I) または式 (II) の各化合物の立体異性体の立体配置は、本発明の一部と見なされる。中間体または最終化合物の立体化学が記載されていない場合の構造においては、その立体化学は決定されていない。

【 0 1 5 4 】

I V . 生物学

糖尿病は、世界で 1 億人を超える人々が苦しむ深刻な疾患である。それは血糖の上昇へと至る異常なグルコース恒常性を特徴とする障害の一群として診断される。糖尿病は、相互に関連する代謝性、血管性および神経障害性の構成要素を伴う症候群である。代謝の異常は、通常、インスリン分泌の欠如もしくは低下および / またはインスリン分泌不全を原因とする高血糖症ならびに炭水化物、脂質およびタンパク質代謝の変動を特徴とする。血管疾患群とは、心血管と繋がる血管の異常、網膜の合併症および腎臓の合併症から構成される。末梢および自律神経系の異常もまた、糖尿病症候群の一部である。特に、糖尿病は、世界中の疾患による第 4 番目の死因であり、先進国における腎不全の最大の原因であり、工業国における失明の最大の原因であり、発展途上国におけるその有病率の増加は最大である。

20

【 0 1 5 5 】

2 型糖尿病は、糖尿病症例の 90 % を占め、代償性高インスリン血症期間後のインスリン分泌不足を伴うインスリン抵抗性の亢進を特徴とする。二次的な細胞の機能不全の原因は、完全には理解されていない。後天的な膵島の障害もしくは疲弊および / または膵島の分泌不全が起こりやすくなる遺伝的要因が仮説として提唱されている。

30

【 0 1 5 6 】

遊離脂肪酸 (FFA) は、細胞からのインスリン分泌に、主にグルコース応答性インスリン分泌 (GSIS) を亢進することにより影響することが示されている。グルコースは、細胞におけるインスリン分泌の主な刺激因子であると認識されているが、別の刺激、例えばアミノ酸、ホルモン、および FFA もまた、インスリンの分泌を制御する。故に、通常の状態において、食事摂取に対する応答における細胞からのインスリン分泌は、グルコース、アミノ酸および FFA などの栄養素、ならびにインクレチン、グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) などのホルモンによる総体的な刺激により誘起される。脂肪酸が、コレシストキニン (CCK)、GLP-1、およびペプチド YY (PYY) などの消化管満腹ホルモンの分泌を促進することも知られている。

40

【 0 1 5 7 】

細胞において発現される G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、血漿グルコースレベルの変化にตอบสนองしてインスリン分泌を調節することが知られている。GPR40 (脂肪酸受容体 1 (FFAR1) としても知られる) は、膜結合型 FFA 受容体であり、主に膵島において選択的に、また細胞に特異的に発現する。GPR40 (例えば、ヒト GPR40 RefSeq mRNA ID NM_005303 ; 例えば、マウス GPR40 RefSeq mRNA ID NM_194057) は、染色体 19q13.12 に位置する GPCR である。GPR40 は、中鎖から長鎖の脂肪酸により活性化され、細胞に

50

おける $[Ca^{2+}]_i$ レベルを上昇させ、それによりインスリン分泌の促進を引き起こすシグナル伝達カスケードを誘起する (Itoh et al., Nature, 422: 173 - 176 (2003))。GPR40 の選択的な低分子アゴニストは、マウスにおいて GSI S を促進し、血中グルコースを低下させることが示されている (Tan et al., Deabetes, 57: 2211 - 2219 (2008))。簡単に述べると、糖負荷試験の前に、GPR40 の活性化因子が、正常マウスまたは遺伝的変異により糖尿病に罹り易いマウスに投与されると、耐糖能の改善が観察される。これらの投与マウスにおいて、短期間の血漿インスリンレベルの上昇も観察される。新生仔の STZ ラットにおいて GPR40 アゴニストが脾臓 細胞中の GSI S を回復することも示されているが、これは GPR40 アゴニストが、細胞機能不全および細胞数の減少を伴う糖尿病に有効であることを示唆する。脂肪酸は、コレシストキニン (CCK)、GLP-1、およびペプチド YY (PYY) などのいくつかの消化管満腹ホルモンの分泌を刺激することが知られており、GPR40 はかかるホルモンを分泌する細胞と共局在することが示されている (Edfalk et al., Diabetes, 57: 2280 - 2287 (2008), Luo et al. PLoSone, 7:1-12)(2012))。脂肪酸が、神経発達および神経機能に寄与することも知られており、GPR40 は、脂肪酸の潜在的な調節因子として神経細胞に効果を及ぼすことが報告されている (Yamashima, T., Progress in Neurobiology, 84: 105 - 115 (2008))。

【0158】

2 型糖尿病に苦しむ患者は世界中で増加しているため、副作用を最低限に抑えた効果的な新規の療法が必要とされている。血糖コントロールの改善を通じて 2 型糖尿病の医療負担を軽減するため、本発明の GPR40 モジュレーター化合物を、GSI S を促進するそのインクレチン効果ならびに広範囲の抗糖尿病薬との組み合わせの可能性について本明細書中において調べた。

【0159】

用語「モジュレーター」は、生物学的活性またはプロセス (例えば、酵素活性または受容体への結合) の機能特性を亢進 (例えば、「アゴニスト」活性) または部分的に亢進 (例えば、「パーシャルアゴニスト」活性) または阻害 (例えば、「アンタゴニスト」活性または「インバースアゴニスト」活性) する能力を有する化合物を意味し; かかる亢進または阻害は、特定の事象、例えば、シグナル伝達経路の活性化、受容体の取り込みの出現時に付随して存在し得る、および/または特定の細胞種においてのみ発揮され得る。

【0160】

既知の抗糖尿病薬と比較して、例えば、限定されないが、例示として示される 1 つまたはそれ以上の以下のカテゴリーにおいて有益かつ改善された特性を有する化合物の発見が望ましく、また好ましい: (a) 薬物動態学的性質、例えば、経口バイオアベイラビリティ、半減期、およびクリアランス; (b) 薬理学的性質; (c) 必要な投与量; (d) 血中薬物濃度最高 - 最低間特性を低減する因子; (e) 受容体における活性な薬物濃度を上昇させる因子; (f) 臨床における薬剤 - 薬剤相互作用の不利益を軽減する因子; (g) 例えば他の生物学的ターゲットに対する選択性などの副作用の可能性を低減する因子; (h) 低血糖症の傾向の低減を示す治療指標の改善。

【0161】

本明細書中で用いられるように、用語「患者」は全ての哺乳類を包含する。

【0162】

本明細書中で用いられるように、用語「対象」は、GPR40 モジュレーターを用いた治療に恩恵を受ける可能性のある全てのヒトまたはヒト以外の生物を意味する。対象の例は、例えば、代謝性疾患のリスクを有するあらゆる年齢のヒトである。一般的なリスク因子とは、例えば、年齢、性別、体重、家族歴またはインスリン抵抗性の兆候 (黒色表皮腫、高血圧症、脂質異常症、または多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) など) であるが、これらに限定するものではない。

【0163】

本明細書中で用いられるように、「治療の」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにお

10

20

30

40

50

ける疾患状態の治療を包含し、後記を含む：(a) 疾患状態の阻害、即ち、その進行を止めること；および/または(b) 疾患状態の緩和、即ち、疾患状態の退行を引き起こすこと。

【0164】

本明細書中で用いられるように、「予防」または「防止」は、哺乳類、特にヒトにおける、臨床的な疾患状態を発症する可能性の低減を目的とした亜臨床的な疾患状態の予防的治療を包含する。患者は、一般集団に比べて臨床的な疾患状態に罹患するリスクを増大させることが知られている因子に基づいて、予防的治療のために選択される。「予防的」療

10

【0165】

本明細書中で用いられるように、「リスクの低減」とは、臨床的な疾患状態の発症率を低下する療法を包含する。従って、第1次予防療法および二次予防療法とは、リスクの低減の例である。

【0166】

「治療上の有効量」は、GPR40を調節する、および/または本明細書中に記載される障害を治療または予防するために単独または組み合わせて投与された場合に有効である本発明の化合物の量を包含する。組み合わせに適用される場合、該用語は、組み合わせて投与、時間差、または同時に投与されるかどうかにかかわらず、予防的効果または治療の効果を提供する活性成分の組み合わせの量を意味する。

20

【0167】

A. インビトロ GPR40 アッセイ

FDS Sを用いた細胞内カルシウムアッセイ

pDEST 3Xfla g 遺伝子発現システムを用いてGPR40を発現する細胞株を作製し、以下の成分を含有する培養培地で培養した：F12 (Gibco #11765)、10% 脂質不含ウシ血清アルブミン、250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ゼオシンおよび500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418。細胞内 Ca^{2+} 応答を測定するための蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR) を用いたカルシウムフラックスアッセイを実行するために、GPR40発現細胞を384 ウェルプレート (BD Biocoat #356697) に、1ウェル当たり20,000細胞/20 μL 培地の濃度においてフェノールレッドおよび血清不含DMEM (Gibco #21063-029) を用いて播種し、終夜インキュベートした。BDキット# 80500-310または-301を用い、1.7mM プロベネシドおよびFluo-3を含んだ1ウェル当たり20 μL のハンス緩衝塩溶液中で細胞を37℃で30分間インキュベートした。化合物をDMSOに溶解して、アッセイバッファーで目的濃度に希釈し、3X溶液 (20 μL /ウェル) として細胞に加えた。蛍光/発光リーダー FDS S (Hamamatsu) を用い、細胞内 Ca^{2+} 応答を測定した。

30

【0168】

下記に開示される例示した実施例を、前記のヒトGPR40インビトロアッセイで試験して、hGPR40 EC₅₀として報告したhGPR40モジュレーター活性を有する

40

【0169】

HEK293 / GPR40 誘発細胞株におけるGPR40 IP-One HTRFアッセイ

ヒト、マウスおよびラットGPR40媒介性細胞内IP-One HTRFアッセイを、テトラサイクリン誘導性のヒト、マウスまたはラットGPR40受容体により安定にトランスフェクトされたヒト胚性腎臓 HEK293細胞を用いて確立した。細胞を、通常通り、DMEM (Gibco Cat. #: 12430-047)、10% 適性FBS (Sigma, CAT. #: F2442)、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ヒグロマイシン (Invitrogen, Cat. #: 16087-010) および1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ プラ

50

～ 15 百万の細胞を、増殖培地を入れた T175 組織培養フラスコ (BD Falcon 353112) 内で継代して、5 % CO₂ により、37 °C で、16 ～ 18 時間 (終夜) インキュベートした。次の日に、アッセイ培地を、テトラサイクリン (Fluka Analytical, Cat. #87128) (1000 ng/mL) を入れた増殖培地と交換して、18 ～ 24 時間、37 °C にて、5 % CO₂ のインキュベーター内で、GPR40 発現を誘導した。誘導後に、該細胞を、PBS (Gibco, Cat. # 14190-036) で洗浄して、細胞剥離剤 (Cellgro^(登録商標), Cat. #25-056-CL) を用いて剥がし取った。増殖培地 (10 ～ 20 mL) を、このフラスコに加えて、細胞を、50 mL のチューブ (Falcon^(登録商標), Cat. #: 352098) に収集して、1000 rpm で 5 分間回転させた。培養培地を、吸引除去して、細胞を、Cisbio IP-One kit (Cisbio, Cat. # 62IPAPEJ) の 1X IP-One 刺激緩衝液 (10 mL) に再懸濁した。この細胞を、刺激緩衝液中において 1.4×10^6 細胞/mL に希釈した。

10

【0170】

試験化合物を、BIOCEL^(登録商標) (Agilent) による REM-P アッセイプレート (マトリックス Cat. #: 4307) にて、DMSO により 3 連で 11 点連続希釈した。化合物を、エコプレート (LABCYTE, Cat. #: LP-0200) に移し入れて、希釈化合物 (20 nL) を、エコアコースティック・ナノディスペンサー (LABCYTE, model ECH0550) により、アッセイプレート (proxi-plate from Perkin Elmer, Cat. # 6008289) に入れた。希釈した細胞 (14 μL) を、次いで Thermo (SN 836 330) Combi Drop により提供されるアッセイプレートに加えて、室温で 45 分間インキュベートした。その後、Cisbio IP-One kit の D2 染料と結合した IP1 (3 μL) を、このアッセイプレートに加えて、その後キットから得た Lumi 4TM-Tb クリプテート K (3 μL) を加えた。該プレートを、室温で 1 時間さらにインキュベートした後に、HTRF プロトコールに従って Envision (Perkin Elmer Model 2101) にて読み取った。濃度範囲にわたる試験化合物についての活性化データを、試験化合物の活性化 % としてプロットした (100 % = 最大応答)。バックグラウンド [(サンプルの読み値 - 低いコントロール値の平均) / (高いコントロール値の平均 - 低いコントロール値の平均)] (低いコントロールとは、いずれの化合物も含まない DMSO である) の校正後に、EC50 値を決定した。EC50 を、最大応答の 50 % を示す試験化合物の濃度として規定し、4 パラメーターロジスティック方程式を用いて、データをフィットさせて定量した。実測した最大の Y 値 (Y 最大値 %) を、0.625 μM の最終濃度にて BMS 標準参照化合物と比較して算出した。

20

30

【0171】

下記に開示された実施例の幾つかの例示物を、上記したヒト GPR40 インビトロアッセイにて試験して、hGPR40 IP1 EC₅₀ として報告される hGPR40 モジュレート活性を有することが分かった。

【0172】

インビボでの GPR40 アッセイ

急性経口ブドウ糖負荷試験

10 週齢の C57BL/6 マウスを、個別に飼育して、試験日に 5 時間絶食させた。無毛部位 (nicked tails) から尾静脈採血を行い、血漿サンプルを得た。ベースラインの血漿サンプルを、t = 0 時点で採血した。マウスを、グルコース (2 g/kg) の同時投与にてビヒクルまたは化合物を用いて経口的に処置した。この後に、処置したマウスの尾部から 20、40、60、120 および 180 分時に採血することにより、グルコース変動曲線を作成するために使用されるデータを得て、このデータから 0 ～ 180 分の血中グルコース変動プロファイルを作成した。曲線下面積 (AUC) により、化合物処置によるグルコースの低下を評価できる。血液サンプルを、EDTA 処理済みチューブ (microvette CB300, Sarstedt, Numbrecht, Germany) に収集して、氷上にて保存し、@ 6000 rpm で 10 分間回転した。血漿グルコースを、AU680 Clinical Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Brea, CA) を用いて、同日に分析した。統計学的分析は、ダネットポストホック検定を用いる一元配置分散分析法 (one-way ANOVA) または適切な場合には二元配置スチューデント t 検定である。0.05 未満の P 値を、統計学的に有意と見なした。グルコースの低下

40

50

は、AUC (0 ~ 180 分) におけるビヒクル処置群からの % 変化として表される。例えば、「急性経口ブドウ糖負荷: - 50 % @ 0.3 mg/kg」とは、0.3 mg/kg の特定の実施例化合物を投与することにより、ビヒクル処置動物と比べて、グルコース AUC (0 ~ 180 分) にて 50 % の低下となった上記試験結果を表す。

【0173】

ラットにおける急性経口ブドウ糖負荷試験

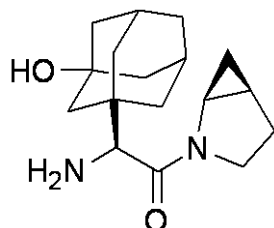
雄の Sprague Dawley ラット (CRL, Wilmington MA) を使用した。ラットを、動物施設に移して、1 週間順化させた。ラットを、試験前夜の 5 PM 以降絶食させた。一晩絶食させたラットは、試験時に 180 ~ 200 g であった。尾静脈採血を行ない、ベースラインの血漿サンプルを得た。ラットを、Accu - chek (登録商標) glucometer (Roche, Indianapolis, IN) により決定した絶食時の血漿グルコース測定値に基づいて、処置群に無作為に分けた。ラットに、化合物有り、または化合物無しで、40 % PEG 400 (Sigma, St. Louis, MO)、10 % クレモフォル (登録商標) (Sigma, St. Louis, MO) および 50 % 蒸留水と共に、4 mL/Kg 体重にて投与した。BMS DPP4i を GPR40 アゴニストと組み合わせて投与したラットについては、両化合物を同時に投薬することにより投与を行なった。血漿サンプルを、化合物の投薬 1 時間後に採取して、BMS DPP4i の存在および非存在におけるグルコースのベースラインの変化および活性型 GLP - 1 レベルを決定した。その後、尾静脈からの採血により経時データを得て、2 時間のグルコース低下効果のマーカーとして、AUC_{0 - 120} のグルコースを算出した。血液サンプルを、EDTA 処理済チューブ (MICROVETTE (登録商標) CB300, Sarstedt, Numbrecht, Germany) に収集して、氷上で保存して、@ 6000 rpm で 10 分間回転させた。血漿グルコースを、AU680 Clinical Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Brea, CA) 用いて、同日に分析した。統計学的分析は、ダネットポストホック検定を用いる一元配置分散分析法 (one-way ANOVA) または適切な場合には二元配置スチューデント t 検定である。0.05 未満の P 値を、統計学的に有意と見なした。グルコースの低下は、AUC (0 ~ 120 分) におけるビヒクル処置群からの % 変化として表される。絶食時ホルモン応答とは、投薬 1 時間後の基底レベルとの差異である。活性型 GLP - 1 レベル (GLP - 1 (7 - 36) アミドおよび GLP - 1 (7 - 37)) を、ELISA (Millipore, Billerica, MA) により測定した。

【0174】

BMS DPP4i - 参照化合物

BMS DPP4i は、Simpkins, L. et al. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 17(23), 6476-80 (2007) (化合物 48) および W02005/012249 (実施例 3) に開示されている。BMS DPP4i は、以下の式:

【化 52】



BMS DPP4i

である。

BMS DPP4i を、図 5 および図 6 に示したとおり、単独、および本発明の実施例 81, 異性体 2 と組合せて、10 mg/kg にて、ラットに投与した。図 5 に示したとおり、BMS DPP4i と実施例 81, 異性体 2 との併用は、実施例 81, 異性体 2 または BMS DPP4i いずれか単独よりも、経口ブドウ糖負荷試験中に血漿グルコースの大きな低下を示した。図 6 に示したとおり、BMS DPP4i と実施例 81, 異性体 2 との併用

は、実施例 8 1, 異性体 2 または BMS DPP4 いずれか単独よりも、経口ブドウ糖負荷試験において活性型 GLP-1 の大きな増加を示す。

【0175】

本発明の化合物は、GPR40 のモジュレーターとして活性を有しており、故に GPR40 活性に関連した疾患の治療に使用され得る。GPR40 の調節により、本発明の化合物を用いて、好ましくは、インスリンおよび/または消化管ホルモン、例えば、GLP-1、GIP、PYY、CCK およびアミリンの産生/分泌を調節できる。

【0176】

従って、本発明の化合物を、哺乳類、好ましくはヒトに、様々な症状および疾患を治療するために、例えば、後記に限定しないが、糖尿病および関連症状、糖尿病に伴う微小血管合併症、糖尿病に伴う大血管性合併症、心血管系疾患、メタボリックシンドロームおよびそれを構成する症状、炎症性疾患および他の疾患の治療、予防、または進行遅延のために投与できる。結果として、本発明の化合物は、糖尿病、高血糖症、耐糖能障害、妊娠性糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、網膜症、神経障害、腎障害、糖尿病性腎臓疾患、急性腎臓傷害、心腎症候群、急性冠症候群、創傷治癒の遅延、アテローム性動脈硬化症およびその後遺症（急性冠動脈症候群、心筋梗塞、狭心症、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋虚血、脳卒中、心不全）、メタボリックシンドローム、高血圧症、肥満症、脂肪肝疾患、脂質代謝異常、高脂血症、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低 HDL 血症、高 LDL 血症、血管再狭窄、末梢動脈疾患、脂質障害、肝疾患[例えば、NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)、NAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)および肝硬変症]、神経変性疾患、認知障害、認知症、および糖尿病に関連する副作用の治療、リポジストロフィーおよびコルチコステロイド療法に由来する骨粗鬆症の予防、阻害または治療の際に用いられ得ると考えられる。

【0177】

メタボリックシンドロームまたは「シンドローム X」は、Ford et al., J. Am. Med. Assoc., 287: 356 - 359(2002)、および Arbeeney et al., Curr. Med. Chem.-Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1: 1 - 24(2001)に記載されている。

【0178】

GPR40 は、Yamashima, T. Progress in Neurobiology, 84, 105 - 115 (2008) に記載されるように、神経細胞にて発現しており、脳内の神経の健全性の発達および維持と関連している。

【0179】

V. 医薬組成物、製剤および合剤

本発明の化合物は、本明細書中に記載されるあらゆる用途のために、いずれの適切な手段により、例えば、経口により、例えば、錠剤、カプセル剤（それらの各々には、徐放性または持続放出製剤を含む）、丸薬、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液（ナノ懸濁剤、ミクロ懸濁剤、噴霧乾燥分散剤）、シロップおよび乳剤など；舌下により；口腔内により；非経口により、例えば、皮下、静脈内、筋肉内もしくは胸骨内注射、または点滴技術（例えば、注射可能な滅菌された水性または非水性溶液または懸濁液）；鼻腔内により、例えば、吸入スプレーにより鼻粘膜に；局所的に、例えば、クリーム剤または軟膏により；または坐剤の剤形により直腸に投与されてもよい。それらは単独で投与することができるが、一般的には投与経路および標準的な製薬基準に基づいて選択される医薬用担体と共に投与されるであろう。

【0180】

用語「医薬組成物」は、本発明の化合物を、少なくとも 1 つの更なる医薬的に許容される担体と組み合わせる含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、動物、特に哺乳類に生物学的に活性な薬剤を送達する分野で一般的に受け入れられている媒体、例えば、即ち、アジュバント、賦形剤または媒体（希釈剤、保存剤、増量剤、流動調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および調剤補助剤（dispensing agent）など）であり、投与方法および投与剤形の性質に依

存する。

【0181】

医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの要因に従って製剤化される。これらは、例えば、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；意図される組成物の投与経路；および標的とする治療指標である。医薬的に許容される担体は水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は、活性薬剤に加えて数多くの異なる成分および添加物を含むことが可能であり、かかる追加的な成分は様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの当業者に周知の理由により製剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体、およびそれらの選択に関わる要因に関する記述は、多くの容易に入手可能な情報源、例えば、Allen, L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012) などに見られる。

10

【0182】

本発明の化合物の投与レジメンは、当然のことながら、既知の要因、例えば、特定の薬剤の薬物動態学的性質、ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状态、および体重；症状の性質および度合い；併用する治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに目的とする効果に依存して異なる。

【0183】

一般的なガイダンスとして、各活性成分の1日当たりの投与量は、望ましい効果を得るために用いる場合、約0.001から約5000mg/日、好ましくは約0.01から約1000mg/日、もっとも好ましくは約0.1から約250mg/日の範囲である。静脈内投与で最も好ましい投与量は、持続点滴において約0.01から約10mg/kg/分の範囲である。本発明の化合物は、1日単回投与でもよく、1日あたりの総用量を1日に2、3、または4回に分割した投与量にて投与されてもよい。

20

【0184】

化合物は、典型的には、意図される投与形態、例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、およびシロップなどの投与形態に応じて、一般的な製薬基準に沿って適切に選択される医薬的希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書中では集合的に医薬的担体と呼ぶ）との混合物において投与される。

30

【0185】

投与に適した投与剤形（医薬組成物）は、投与単位当たり約1ミリグラム～約2000ミリグラムの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成分は通常、該組成物の総重量の約0.1～95重量%の量にて存在する。

【0186】

経口投与のための典型的なカプセルは、少なくとも1つの本発明の化合物（250mg）、乳糖（75mg）、およびステアリン酸マグネシウム（15mg）を含む。該混合物を、60メッシュの篩に通して、No.1ゼラチンカプセルに詰める。

【0187】

典型的な注射用製剤は、少なくとも1つの本発明の化合物（250mg）を無菌的にバイアルに入れ、無菌的に凍結乾燥して密閉することにより製造される。使用する際には、バイアルの内容物を、2mLの生理食塩水と混合し、注射可能な製剤を調製する。

40

【0188】

本発明は、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、活性成分として、単独または医薬的担体と組み合わせて含む医薬組成物をその範囲に包含する。適宜、本発明の化合物は、単独で用いることができ、あるいは他の本発明の化合物と組み合わせて、または1つまたはそれ以上の別の治療薬（複数可）、例えば抗糖尿病薬もしくは別の薬理的活性物質を組み合わせて用いることができる。

【0189】

本発明の化合物は、別のGPR40モジュレーターまたは前記の障害の治療に有用な1

50

つもしくはそれ以上の別の適切な治療薬、例えば、抗糖尿病薬、抗高血糖薬、抗高インスリン薬、抗網膜症薬、抗神経障害薬、抗腎障害薬、抗アテローム性動脈硬化薬、抗虚血薬、降圧薬、抗肥満薬、抗脂質異常薬、抗高脂血症薬、抗高トリグリセライド血症薬、抗高コレステロール血症薬、抗再狭窄薬、抗脾臓薬、脂質低下薬、食欲低下薬、記憶増強薬、抗認知症薬、または認知促進薬、食欲抑制薬、心不全治療剤、末梢動脈疾患の治療剤および抗炎症薬と組み合わせて用いられてもよい。

【0190】

必要であれば、本発明の化合物を、同じ投薬形態にて経口的に、別の経口投薬形態または注射により投与し得る1以上の別の抗糖尿病薬および/または1以上の他のタイプの治療剤を組合せて使用してもよい。本発明のGPR40受容体モジュレーターと組合せて適宜用いることができる抗糖尿病薬の別のタイプとは、同じ投薬形態にて経口的に、別の経口投薬形態または注射により投与し得る、更なる薬物治療の恩恵を提供する1つ、2つ、3つまたはそれ以上の抗糖尿病薬または抗高血糖薬であってもよい。

【0191】

本発明のGPR40受容体モジュレーターと組合せて用いることができる抗糖尿病薬には、インスリン分泌促進剤、インスリン増感剤、別のGPR40受容体モジュレーター、別の抗糖尿病薬が挙げられるが、これらに限定するものではない。これらの薬剤には、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤類(DPP4i; 例えば、シタグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン、ビルダグリプチン)、ピグアナイド類(例えば、メトホルミン、フェンホルミン)、スルホニル尿素類(例えば、グリブリド、グリメピリド、グリビジド)、グルコシダーゼ阻害剤類(例えば、アカルボース、ミグリトール)、PPARアゴニスト類、例えばチアゾリジンジオン類(例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン)、PPAR / 二重アゴニスト類(例えば、ムラグリタザール、テサグリタザール、アレグリタザール)、グルコキナーゼ活性化剤(Fyfe, M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8): 641-653 (2009)に記載されているとあり; 参照により本明細書に組み込まれる)、別のGPR40受容体モジュレーター(例えば、TAK-875)、GPR119受容体モジュレーター(例えば、MBX-2952、PSN821、APD597)、GPR120受容体モジュレーター(例えば、Shimpukade, B. et al. *J. Med. Chem.*, 55(9): 4511-4515 (2012)に記載されたとあり)、ナトリウム-グルコーストランスポーター-2(SGLT2)阻害剤(例えば、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジンおよびレマグリフロジン)、11b-HSD-1阻害剤(例えば、MK-0736、BI35585、BMS-823778およびLY2523199)、MGAT阻害剤(例えば、Barlind, J. G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(9), 2721-2726 (2013); またはUS2013/0143843A1に記載されているとあり)、アミリンアナログ類、例えばプラムリントイドおよび/またはインスリンが挙げられるが、これらに限定するものではない。糖尿病の治療のための現行および新規の療法に関するレビューは、後記に見いだされる: Mohler, M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195(2009)、およびMizuno, C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15: 61-74(2008)。

【0192】

式IのGPR40受容体モジュレーターを、適宜、糖尿病合併症を治療するための薬剤と組み合わせて用いることができる。これらの薬剤には、PKC阻害剤類および/またはAGE阻害剤類が挙げられる。

【0193】

式IのGPR40受容体モジュレーターを、適宜、1以上の食欲減退薬、例えばジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、フェンテルミン、オーリスタット、シブトラミン、ロルカセリン、プラムリントイド、トピラマート、MCHR1受容体アンタゴニスト類、オキシントモジュリン、ナルトレキソン、アミリンペプチド、NPY Y5受容体モジュレーター、NPY Y2受容体モジュレーター、NPY Y4受容体モジュレーター、セチリスタット、5HT2c受容体モジュレーターなどと組合せて用いてもよい。構造Iの化合物を、グルカゴン様ペプチド-1受容体(GLP-1R)のアゴニスト、例えばエ

キセナチド、リラグルチド、GLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)(米国特許第5,614,492号(Habener)に開示されたとおり、この開示内容は、参照により本明細書の一部に組み込まれる)と組合せて用いてもよく、これらは、注射により、鼻腔内で、または経皮またはバツカルデバイス類により投与されてもよい。肥満の治療のための現行および新規の療法に関する概説は、Melnikova, I. et al., Nature Reviews Drug Discovery, 5: 369-370(2006); Jones, D., Nature Reviews : Drug Discovery, 8: 833 - 834(2009); Obici, S., Endocrinology, 150(6): 2512 - 2517(2009); ならびにElangbam, C.S., Vet. Pathol., 46(1): 10-24(2009)に見いだされる。

【0194】

10

前記の別の治療薬は、本発明の化合物と組み合わせ用いられる場合、例えば、Physicians' Desk Referenceにおいて指定される量において、あるいは当業者により決定される量で、前記において設定された患者に用いられてもよい。

【0195】

特に単一投与単位として提供される場合、組み合わせられる複数の活性成分間の化学的な相互作用が起こる可能性がある。このために、本発明の化合物および第2の治療薬が、それらが製剤化される単一の投与単位に組み合わせられる場合に、活性成分は単一の投与単位に組み合わせられるが、活性成分間の物理的接触を最小限に抑えるように(即ち、軽減される)単一投与単位に製剤化される。例えば、1つの活性成分は、腸溶性コーティングされてもよい。1つの活性成分を腸溶性コーティングすることにより、組み合わせられた活性成分間の物理的接触が最小限となるだけでなく、これらの成分の1つは胃で放出されずに小腸で放出されるようになり、これらの成分の1つを消化管内において放出制御することが可能となる。活性成分の1つは、消化管内を通して持続放出に作用し、かつ組み合わせられた活性成分の物理的接触を最小限にするように働く物質によりコーティングされてもよい。さらに、持続放出成分は、活性成分の放出が小腸でのみ起こるようにさらに腸溶性コーティングされてもよい。さらなる別のアプローチには、1つの成分を、持続性および/または腸放出性ポリマーでコーティングして、また活性成分をさらに分離するために、もう一方の活性成分を低粘度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)もしくは当業者に周知の別の物質などのポリマーでコーティングした合剤製品の製剤化が挙げられる。該ポリマーコーティングは、他方の成分との相互作用に対するさらなるバリアーとして機能する。

20

30

【0196】

本発明の組み合わせ製剤における成分間の接触を最小限にするためのこれらの方法ならびに別の方法は、単一投与剤形または別々の剤形だが同時に同じ方法で投与されるかどうかに関わらず、本開示を触れた当業者には容易に理解されるであろう。

【0197】

本発明の化合物は、単独で投与されてもよく、あるいは1つまたはそれ以上の別の治療薬と組み合わせ投与されてもよい。「組み合わせ投与される」または「組み合わせ療法」により、本発明の化合物および1つまたはそれ以上の別の治療薬が治療される哺乳類に同時に投与されることが意味される。組み合わせ投与される場合、各成分は同時に、または異なる時点でいずれの順序において時間差で投与されてもよい。従って、各成分は、別々に、しかし目的の治療効果を提供するよう十分に近接した時間内にて投与され得る。

40

【0198】

本発明の化合物は、標準化合物または参照化合物として、例えば、GPR40受容体が関連する試験またはアッセイにおける品質基準またはコントロールとして有用である。かかる化合物は、市販のキットとして、例えば、GPR40または抗糖尿病活性に関する薬学研究にて使用するために提供されてもよい。例えば、本発明の化合物は、本発明の化合物の既知の活性と未知の活性を有する化合物とを比較するアッセイにおける参照として用いることができる。これにより、実験者は該アッセイが適切に実施されていることを確認

50

し、特に試験化合物が、参照化合物の誘導体である場合、比較の根拠を得ることができる。新しいアッセイまたはプロトコルを開発する場合、本発明の化合物をその効用の評価に用いることができる。

【0199】

本発明の化合物は、GPR40が関与する診断アッセイに用いられてもよい。

【0200】

本発明は、製造物品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造物品には、例えば、キットおよびパッケージが含まれるが、これらに限定するものではないと意図される。本発明の製造物品は、(a)第1の容器；(b)第1の容器内に位置する医薬組成物、ここで該組成物は本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を含めた第1の治療薬を含む；および(c)GPR40が関連する複数の疾患または障害(上と同義)を治療および/または予防するために該医薬組成物を用いることができることが記載されたパッケージ挿入物を含む。別の一実施態様において、パッケージ挿入物には、GPR40が関連する複数の疾患または障害を治療および/または予防するために第2の治療薬と組み合わせ(上と同義)該医薬組成物を用い得ることが記載される。該製造物品は、さらに、(d)第2の容器(ここで、構成要素(a)および(b)は第2の容器内に位置し、構成要素(c)は第2の容器内または外に位置する)を含んでいてもよい。第1および第2の容器内に位置するとは、各容器が該アイテムをその境界内に保持することを意味する。

【0201】

第1の容器は、医薬組成物を保持するために用いられる貯蔵器である。この容器は、製造、貯蔵、輸送、および/または個別/大量販売のためのものである。第1の容器は、ビン、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(例えば、クリーム剤用)、または医薬製品の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられるいずれの別の容器を包含すると意図される。

【0202】

第2の容器は、第1の容器、および適宜、パッケージ挿入物を保持することに用いられるものである。第2の容器の例は、例えば、限定されないが、箱(例えば、厚紙またはプラスチック)、木箱、ダンボール箱、袋(例えば、紙製またはプラスチックの袋)、ポーチおよびサックである。パッケージ挿入物は、第1の容器の外側に物理的に、例えば、テープ、接着剤、ホッチキス、または別の接着方法で取付けてもよく、あるいは、第1の容器に物理的接着方法で取付けることなく第2の容器内に存在してもよい。別法として、パッケージ挿入物は、第2の容器の外側に位置していてもよい。第2の容器の外側に位置する場合、パッケージ挿入物は、テープ、接着剤、ホッチキス、または別の接着方法で物理的に取付けられていることが望ましい。あるいは、それは第2の容器の外側に近接して、あるいは接触して存在していてもよい。

【0203】

パッケージ挿入物は、第1の容器内に位置する医薬組成物に関する情報が記載されたラベル、タグ、マーカーなどである。記載される情報は、通常、該製造品が販売される地域を統括する規制当局(例えば、アメリカ食品医薬品局)により決定される。好ましくは、パッケージ挿入物には、特にどの医薬組成物が認可されているかの表示が記載される。パッケージ挿入物は、その上またはその内部に含まれる情報が読めるなら、いずれの素材で出来ていてもよい。好ましくは、パッケージ挿入物は、目的の情報が、素材上に形成される(例えば、印刷または貼付)ような印刷可能な素材(例えば、紙、プラスチック、ボール紙、ホイル、片面粘着紙または片面粘着プラスチックなど)である。

【0204】

本発明の別の特性は、以下の実施例の記載により明らかとなるが、それらは本発明の説明のために提供されるものであり、本発明を限定するものではない。

【0205】

以下の実施例は具体例として、本発明の部分的な範囲および特定の実施態様として提供され、本発明の範囲を限定するものではない。特に断らない限り、略語および化学記号は

通常および慣例の意味を有する。特に指示がない限り、本明細書に記載される化合物は本明細書中で開示されるスキームおよび他の方法を用いて製造、単離および特徴付けられるか、あるいは、同じものを用いて製造されてもよい。

【0206】

実施例の特徴分析または精製に用いたHPLC/MSおよび分取/分析HPLC方法

分析HPLC/MS（別段の記載がなければ）は、Shimadzu SCL-10A 液体クロマトグラフィーおよびWaters MICROMASS（登録商標）ZQ 質量分析器（脱溶媒和ガス：窒素；脱溶媒和温度：250；イオン源温度：120；正イオンエレクトロスプレー条件）により、以下の方法：

2分間かけて0%から100%溶媒Bの直線グラジエント、100%Bで1分間保持；
UV検出：220nm；

カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna C18 (2) 30mm x 4.60mm；5 μm粒子（40に加熱）；

流速：5 mL/分；

溶媒A：10% ACN、90% 水、0.1% TFA；または10% MeOH、90% 水、0.1% TFA；および

溶媒B：90% ACN、10% 水、0.1% TFA；または90% MeOH、10% 水、0.1% TFA、
を用いて行った。

【0207】

分取HPLC（別段の記載がなければ）を、10または30分で20～100%溶媒Bの直線グラジエント、2または5分（各々）いずれかにて100%溶媒Bによる、Shimadzu SCL-10A 液体クロマトグラフにて行なった：

UV検出：220 nm；

カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna Axia 5 μ C18 30x100 mm；

流速：20 mL/分；

溶媒A：10% ACN、90% 水、0.1% トリフルオロ酢酸；および

溶媒B：90% ACN、10% 水、0.1% トリフルオロ酢酸。

【0208】

以下の条件による分取LC/MS（別段の記載がなければ）：

グラジエント：25分間かけて25～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；

カラム：Waters XBridge C18、19 x 250 mm、5 μm 粒子；

ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；

移動相A：5：95のアセトニトリル：水（10 mM 酢酸アンモニウムを含む）；

移動相B：95：5のアセトニトリル：水（10 mM 酢酸アンモニウムを含む）；

流速：20 mL/分。

【0209】

分析HPLC（別段の記載がなければ）を、Shimadzu SIL-10Aにて以下の方法を用いて行ない（別段の記載がなければ、実施例に挙げた保持時間とはカラム1の保持時間を指す）、化合物の純度を決定した：

直交法(orthogonal method)：

15分で10%から100%溶媒Bの直線グラジエント；

UV検出：220 nmおよび254 nmで；

カラム1：SunFire C18 3.5 μm、4.6x150mm；

カラム2：Xbridge Phenyl 3.5 μm、4.6x150 mm；

流速：1 mL/分（両方のカラムに対して）；

溶媒A：5% MeCN - 95% H₂O - 0.05% TFA；および

溶媒B：95% MeCN - 5% H₂O - 0.05% TFA、

または

Zorbax法：

10

20

30

40

50

8分で所定の開始%から100%溶媒Bの直線グラジエント；

UV検出：220 nm；

カラム：Zorbax SB C18 3.5 μm、4.6 x 75mm；

流速：2.5 mL/分；

溶媒A：10% MeOH - 90% H₂O - 0.2% H₃PO₄；ならびに

溶媒B：90% MeOH - 10% H₂O - 0.2% H₃PO₄、

または

分析LC/MS法：

グラジエント：3分で0～100%B、次いで100%Bにて0.75分間保持；

UV検出：220 nm；

カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；

移動相A：5：95のアセトニトリル：水（10 mM 酢酸アンモニウムを含む）；または5：95のアセトニトリル：水（0.05% TFAを含む）；

移動相B：95：5のアセトニトリル：水（10 mM 酢酸アンモニウムを含む）；または95：5のアセトニトリル：水（0.05% TFAを含む）；

温度：50 ；

流速：1.11 mL/分。

【0210】

分取キラルSFCクロマトグラフィー（別段の記載がなければ）を、Berger Multigram I I SFC chromatographにて以下の方法を用いて行なった：

UV検出：220 nm；

カラム：Chiralpak AD-H SFC, 250 x 21 mm ID, 5 μm；

流速：60.0 mL/分、150 bar 背圧；および

移動相：60/40のCO₂/MeOH。

【0211】

分析用キラルクロマトグラフィー（別段の記載がなければ）を、Aurora Analytical SFCクロマトグラフィーにて以下の方法を用いて行なった：

UV検出：220 nm；

カラム：Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm ID, 5 μm；

流速：3 mL/分、150 bar 背圧；および

移動相：60/40のCO₂/MeOH。

【0212】

実施例の特徴分析に用いたNMR

¹H NMRスペクトル（別段の記載がなければ）を、400 MHzまたは500 MHzで操作するJEOL（登録商標）またはBruker FOURIER（登録商標）変換分光計にて得た。いくつかのケースにおいて位置化学を決定するための¹H - nOe実験は、400 MHzにてBruker FOURIER（登録商標）変換分光計を用いて行った。

【0213】

スペクトルデータは、化学シフト（多重度、水素数、カップリング定数（Hz））として報告され、¹H NMRスペクトルの内部標準（テトラメチルシラン = 0 ppm）との相対的なppm（単位）、または残存溶媒ピーク（2.49 ppm：CD₃SOCD₂H；3.30 ppm：CD₂HOD；1.94：CHD₂CN；7.26 ppm：CHCl₃；5.32 ppm：CDHCl₂）を参照としたppm（単位）で報告される。

【実施例】

【0214】

実施例1

2 - （（4S, 5S） - 1 - （4 - （（1 - （2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル）ピペリジン - 4 - イル）オキシ）フェニル） - 4 - メチル - 3 - （トリフルオロメチル） - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル）酢酸，HCl

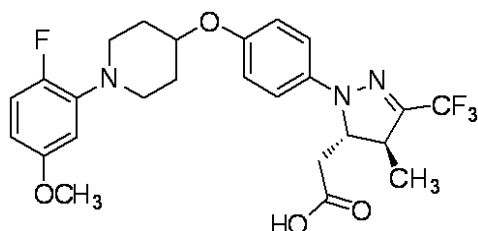
10

20

30

40

【化 5 3】



【 0 2 1 5 】

1 A . 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール :

10

T H F (3.2 mL) 中の 2 - ブロモ - 1 - フルオロ - 4 - メトキシベンゼン (650 mg , 3.2 mmol)、ピペリジン - 4 - オール (800 mg , 7.9 mmol) および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジメトキシ - 1 , 1' - ビフェニル (52 mg , 0.13 mmol) の混合液を、アルゴンでパージした。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジ巴拉ジウム (0) (58 mg , 0.063 mmol) を加えて、その後リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (T H F 中で 1 N , 15.2 mL , 15.2 mmol) を加えた。混合液を、室温で数分間、アルゴンでパージしたその後、70 で 2.5 時間加熱した。この反応混合液を、N a H C O₃ 水溶液で希釈して、E t O A c で抽出した。該有機抽出物を、H₂O およびブラインで順に洗浄して、有機層を乾燥させて (M g S O₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる残留物の精製により、目的の生成物 (330 mg , 46 % 収率) を油状物として得た。L C - M S 分析 . C₁₂H₁₆FNO₂ についての計算値 : 225.26 , 実測値 [M + H] 226.2 . ¹H N M R (400 M H z , C D C l₃) ppm 6.92(1 H, dd, J=12.09, 8.79 Hz), 6.51(1 H, dd, J=7.15, 3.30 Hz), 6.40(1 H, dt, J=8.79, 3.02 Hz), 3.85(1 H, td, J=8.52, 4.40 Hz), 3.76(3 H, s), 3.27-3.46(2 H, m), 2.74-2.91(2 H, m), 1.95-2.14(2 H, m), 1.75(2 H, dtd, J=12.85, 9.10, 9.10, 3.57 Hz), 1.45(1 H, d, J=4.40 Hz).

20

【 0 2 1 6 】

1 B . 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート :

30

室温で C H₂C l₂ (10 mL) 中の 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール (1.0 g , 4.4 mmol) および 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニル クロリド (1.7 g , 8.9 mmol) に、ピリジン (3.5 g , 44 mmol) を滴加した。反応液を、室温で 16 時間攪拌した。該反応混合液を、E t O A c で希釈して、有機層を H₂O およびブラインで順に洗浄した。得られる有機層を、乾燥させて (M g S O₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる残留物の精製により、目的の生成物 (淡黄色の固体 , 1.5 g , 87 % 収率) を得た。L C - M S 分析 . C₁₉H₂₂FNO₄ S についての計算値 : 379.45 , 実測値 [M + H] 380.1 . ¹H N M R (400 M H z , C D C l₃) 7.91-7.76(m, J=8.2 Hz, 2H), 7.40-7.30(m, J=8.2 Hz, 2H), 6.91(dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.52-6.33(m, 2H), 4.79-4.58(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.22(ddd, J=11.8, 7.4, 3.8 Hz, 2H), 2.91(ddd, J=11.8, 7.4, 3.8 Hz, 2H), 2.46(s, 3H), 2.05-1.84(m, 4H).

40

【 0 2 1 7 】

1 C . N' - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトヒドラジド。

D C M (1500 mL) 中の (4 - ブロモフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (100 g , 447 mmol) の攪拌した懸濁液に、室温で、D C M (150 mL) 中の T F A A (68.4 mL , 492 mmol) 溶液に滴加した。反応混合液を、2 時間室温で攪拌して、T F A A (45 mL , 324 mmol) を、この反応混合液にゆっくりと加えた。5 分後には、固体は残っていなかった。該反応混合液を、半量に濃縮して、混合液を、ヘキサン (~ 1 L) で希釈して、オフホワイトの結晶沈殿物を生じた。該混合液を、濾過して、該固体を、ヘキサンの濯ぎ流した。得られる固体を、12 時間 50 で、高真空下において乾燥させて、N

50

' - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトヒドラジド (1 0 3 g , 3 6 4 mmol , 8 1 % 収率) をオフホワイトの結晶化合物を得た。母液を、濃縮して、D C M に再溶解させて、N' - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトヒドラジド (3 g) を加えた。混合液を、2 0 分間攪拌して、ヘキサンを加えて、懸濁液を得て、これを濾過して、乾燥させて、追加の N' - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトヒドラジド [6 . 3 g (+ 4 . 9 6 % 収率)] を、オフホワイトの結晶性固体として得た。L C M S : R T = 2 . 5 2 min (8 6 . 6 %) , m / z 計算値 2 8 2 , 2 8 4 , obs 3 0 5 , 3 0 7 [M + N a] . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8.10(br. s., 1H), 7.46-7.33(m, 2H), 6.79-6.67(m, 2H), 6.06(br. s., 1H).

【 0 2 1 8 】

10

1 D . (Z) - N' - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトヒドラゾノイルクロリド

E t O A c (1 5 0 0 mL) 中の N' - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトヒドラジド (1 1 1 g , 3 9 3 mmol) の溶液に、室温で、ベンゼンスルホニルクロリド (5 3 . 8 mL , 4 1 3 mmol) を滴加した。混合液を、0 に冷却して、ヒューニツヒ塩基 (7 2 . 8 mL , 4 1 3 mmol) を滴加した。得られる混合液を、終夜室温で攪拌した。得られる混合液を、E t O A c で希釈して、有機層を、水 (3 x 2 L) で洗浄した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させた、濾過して、濃縮して、(Z) - N' - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトヒドラゾノイルクロリド (1 1 9 g , 3 9 3 mmol , 1 0 0 % 収率) を、黄色の液体として得て、これをさらなる精製なしに次の工程に使用した。分析 H P L C : R T = 3 . 9 3 min (8 3 . 1 %) . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8.00(br. s., 1H), 7.51-7.36(m, 2H), 7.11-6.94(m, 2H).

20

【 0 2 1 9 】

1 E . (S , E) - 3 - ブタ - 2 - エノイル - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン。

5 L の 3 首フラスコ内の T H F (1 2 0 0 mL) 中の (S) - (+) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン (8 4 . 4 g , 5 1 7 mmol) 、塩化リチウム (2 2 . 8 1 g , 5 3 8 mmol) およびトリエチルアミン (7 9 mL , 5 6 4 mmol) の溶液に、- 5 で、クロトン酸無水物 (7 6 mL , 5 1 2 mmol) を、5 分かけて加えた。反応温度は、添加中に若干上昇した。混合液を、室温まで昇温させて、乳白色溶液を得た。反応混合液を、終夜室温で攪拌した。この反応を、0 . 2 M H C l (6 0 0 mL) 水溶液を添加してクエンチして、p H ~ 7 の水層を得た。この 2 層を分けて、水層を、E t O A c で抽出した (4 0 0 mL) 。有機層を合わせて、ブラインで洗浄して、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させて、濃縮して、淡褐色の油状物 (2 0 0 mL) を得た。油状物に、M e O H (2 0 0 mL) を加えた。結晶が、ゆっくりと開始時に形成して、1 5 分間の間形成し続けた。生成物を、濾取して、固体を M e O H (2 0 0 mL) で洗浄して、白色固体を得た。さらなる生成物を、M e O H 濾液から集めて、この物質を合わせて、乾燥させて、(S , E) - 3 - ブタ - 2 - エノイル - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン (1 0 1 . 6 g) を白色結晶として得た。

30

【 0 2 2 0 】

40

1 F . (S) - 3 - ((4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン

1 , 4 - ジオキサン (7 8 2 mL) 中の (Z) - N' - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトヒドラゾノイルクロリド (9 4 . 3 g , 3 1 3 mmol) および (S , E) - 3 - ブタ - 2 - エノイル - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン (6 5 . 1 g , 2 8 2 mmol) の溶液に、N ₂ 大気下において、炭酸銀 (1 0 3 g , 3 7 5 mmol) を加えて、混合液を、5 0 で終夜攪拌した。該反応混合液を、C E L I T E (登録商標) を通して濾過して、フィルターケーキを、E t O A c で洗浄した。濾液を、濃縮して、油状物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油状物を得た。残

50

留物を、ヘキサン - エーテル (7 ; 3) からの結晶化により精製して、(S) - 3 - ((4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン (72 g , 145 mmol , 46.4 % 収率) を、白色結晶化合物として得た。
¹ H NMR (400 MHz , CDCl₃) 7.47-7.31(m, 5H), 7.29-7.20(m, 3H), 6.93-6.81(m, 2H), 5.81(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.39(dd, J=8.8, 4.2 Hz, 1H), 4.82(t, J=9.0 Hz, 1H), 4.43(dd, J=9.2, 4.2 Hz, 1H), 3.16(dd, J=7.0, 1.5 Hz, 1H), 1.50(d, J=7.0 Hz, 3H).

【 0 2 2 1 】

1 G . ((4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフル
 オロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール 10
 THF 中の (1420 mL) (S) - 3 - ((4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル)
) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール -
 5 - カルボニル) - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン (93.8 g , 189 mmol)
 の溶液に、水 (56.8 mL) 中の NaBH₄ 溶液 (7.15 g , 189 mmol) を 2 部に分
 けて加えた。第 1 部を、5 分かけてゆっくりと加えて、内部温度を 20.5 ~ 28.9
 に上昇させて、第 2 部を急速に加えた。得られる混合液を、室温で 4 時間攪拌した。該反
 応混合液を、2 に冷却して、内部温度 < 10 を維持しながら 10 % KHSO₄ (1
 80 mL) を加えた。得られる混合液を、30 分間攪拌して、混合液をエバポレートした
 。残留物を、EtOAc (900 mL) および水 (900 mL) で希釈した。層を抽出して 20
 、有機層を、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させて、該溶液を、濾
 過して、エバポレートし、白色の半固体 (102 g) を得て、シリカゲルクロマトグラフィー
 により精製して、((4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 -
 (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール
 (85 g) を白色固体として得た。LCMS : RT = 3.64 min (93.6 %) , m / z
 計算値 336 , 338 , obs 337 , 339 [M + H] . ¹ H NMR (400 MHz
 z , CDCl₃) 7.46-7.35(m, 2H), 7.10-6.95(m, 2H), 4.07(q, J=4.6 Hz, 1H), 3.
 90-3.69(m, 2H), 3.55-3.39(m, 1H), 1.63-1.49(m, 1H), 1.36(dd, J=7.2, 0.6 Hz, 3H).

【 0 2 2 2 】

1 H . ((4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオ
 ロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート 30
 THF (750 mL) 中の ((4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル
 - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタ
 ノール (85 g , 252 mmol) の冷たい溶液 (0 ~ 5) に、トリエチルアミン (70.
 3 mL , 504 mmol) および塩化メタンスルホニル (22.59 mL , 290 mmol) を加
 えた。白色沈殿物が観察された。該混合液を、30 分間室温で攪拌して、該反応の完了が
 、LCMS によりモニターしたとおりに判定された。該混合液を、EtOAc (250 mL)
 および飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈した。層を、抽出して、水層を EtOAc 再度
 抽出した。有機層を合わせて、水およびブラインで順に洗浄した。有機層を、MgSO₄ 40
 上で乾燥させて、該溶液を濾過して、エバポレートして、((4 S , 5 R) - 1 - (4 -
 ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H
 - ピラゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート (103 g , 248 mmol , 98 %
 収率) を得た。LCMS : r.t. 3.60 min (94.7 %) , m / z 計算値 414 , 4
 16 , obs 415 , 417 [M + H] .

【 0 2 2 3 】

1 I . 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリ
 フルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル
 DMSO (700 mL) 中の KCN (9.89 g , 147 mmol) の懸濁液を、60 に
 1 時間加熱して、40 に冷却した。この混合液に、DMSO (50 mL) 中の ((4 S , 5 50

R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート (51 g, 123 mmol) の溶液を加えた。該混合液を、40 で9時間加熱して、該反応混合液を、氷浴中において冷却して、終夜攪拌した。該反応混合液を、氷 (450 g)、EtOAc (500 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (250 mL) で希釈した。この混合液を、15分間攪拌して、層を分離した。水層を、EtOAc (200 mL) で抽出して、有機層を合わせて、ブラインで洗浄した。有機層を、MgSO₄ 上で乾燥させて、濾過して、エバポレートし、2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (39 g, 113 mmol, 92% 収率) を、若干赤味を帯びた油状物として得た。LC-MS: RT = 3.55 min (88.3%), m/z 計算値 345, 347, obs 368, 380 [M + Na]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.53-7.39(m, 2H), 7.07-6.92(m, 2H), 4.36-4.24(m, 1H), 3.56-3.31(m, 1H), 2.78(dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1H), 2.50(dd, J=16.9, 9.0 Hz, 1H), 1.48-1.36(m, 3H).

【0224】

1 J. メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート:

メタノール (1 L) およびジクロロメタン (1.5 L) の冷たい (0) 溶液に、45分かけて塩化アセチル (0.33 L, 4.7 mol) を加えた。得られる混合液を、1時間攪拌して、2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (90 g, 0.26 mol) を加えて、該混合液を、室温で2時間攪拌した。該反応混合液を、真空でエバポレートして、残留物を、前記で作成したような HCl / メタノール / ジクロロメタン 溶液で処理した。該反応混合液を、終夜室温で攪拌した。該反応混合液を、真空でエバポレートして、残留物を、上記のとおりメタノールを塩化アセチルと混合することにより別に形成させた (0 で45分間、1 L メタノールを塩化アセチル (0.33 L) で処理した) HCl / メタノールに溶解した。反応混合液を、室温で終夜攪拌して、40

で1時間加熱した。該反応混合液を、アセトニトリル (1 L) で希釈して、該混合液を、真空エバポレートした。残留物を、酢酸エチルに溶解して、該混合液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで2x連続洗浄した。有機層を合わせて、Na₂SO₃ で乾燥させて、該混合液を、濾過して、溶液をエバポレートした。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (80.5 g) を淡黄色の油状物として得た。LC-MS 分析. C₁₄H₁₄BrF₃N₂O₂ についての計算値: 378.02, 実測値 [M + H] 379.5, 381.5. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43-7.37(m, 2H), 7.01-6.94(m, 2H), 4.45-4.37(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.23-3.15(m, 1H), 2.79(dd, J = 3.0, 16.3 Hz, 1H), 2.41(dd, J = 10.3, 16.3 Hz, 1H), 1.34(d, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) 170.57, 142.50, 132.29, 129.58, 123.02, 119.45, 115.78, 113.60, 77.43, 65.06, 52.08, 45.52, 34.81, 17.70. ¹⁹F - NMR (400 MHz, CDCl₃) -63.25

【0225】

1 K. メチル 2 - ((4S, 5S) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート:

DMF (8 mL) 中のメチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1.517 g, 4.0 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (1.63 g, 6.4 mmol)、酢酸力

10

20

30

40

50

リウム (1.26 g, 12.8 mmol) および 1, 1' - (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウムジクロリド (0.16 g, 0.20 mmol) の混合液を、アルゴンでパージした。該反応混合液を、80 で2時間加熱した。該反応混合液を、EtOAcで希釈して、有機層をH₂Oおよびブラインで順に洗浄した。得られる有機層を、乾燥させて (MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる残留物の精製により、目的の生成物 (2.36 g) をガム状物として得た。生成物を、さらなる精製をせずに使用した。

【 0 2 2 6 】

1 L . メチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート :

酢酸エチル (75 mL) 中のメチル 2 - ((4 S , 5 S) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテートの溶液に、過酸化水素 (水中で30重量%, 15 mL) を滴加した。該反応混合液を、室温で攪拌した。1時間後に、追加の過酸化水素溶液 (6.5 mL) および EtOAc (15 mL) を加えた。該混合液を室温で7時間攪拌した後に、反応混合液を、氷水浴で冷却して、該反応を、亜硫酸ナトリウム水溶液でゆっくりとクエンチした。該混合液を、EtOAcで抽出した。該有機抽出物を、ブラインで洗浄して、乾燥 (MgSO₄) させて、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物 (1.1 g, 85 % 収率) を油状物として得た。LC - MS 分析 . C₁₄H₁₅F₃N₂O₃ についての計算値 : 316.28, 実測値 [M + H] 317.2.

【 0 2 2 7 】

1 M . メチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート :

DMF (7 mL) 中の 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1.22 g, 2.96 mmol) およびメチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (0.94 g, 3.0 mmol) 溶液に、炭酸セシウム (2.22 g, 6.81 mmol) を加えた。該反応混合液を、60 で16時間加熱した。該反応混合液を、室温に冷却して、ヨウ化メチル (698 mg, 4.92 mmol) で処理して、室温で1時間攪拌した。該反応混合液を、EtOAcで希釈して、H₂O、ブラインで洗浄して、乾燥させて (MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物 (660 mg, 42 % 収率) をガム状物として得た。LC - MS 分析 . C₂₆H₂₉F₄N₃O₄ についての計算値 : 523.52, 実測値 [M + H] 524.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.12-6.99(m, 2H), 6.99-6.83(m, 3H), 6.53(dd, J=7.1, 3.3 Hz, 1H), 6.41(dt, J=8.8, 3.3 Hz, 1H), 4.38(tt, J=7.1, 3.6 Hz, 2H), 3.81-3.73(m, 3H), 3.72-3.67(m, 3H), 3.33(ddd, J=11.4, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 3.26-3.12(m, 1H), 2.97(ddd, J=11.7, 8.1, 3.3 Hz, 2H), 2.80(dd, J=15.9, 3.3 Hz, 1H), 2.49-2.33(m, 1H), 2.19-2.04(m, 2H), 2.04-1.87(m, 2H), 1.34(d, J=6.6 Hz, 3H).

【 0 2 2 8 】

実施例 1 : THF (20 mL) 中のメチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (533 mg, 1.02 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (水中で1N, 1.43 mL, 1.43 mmol) を加えて、該混合液を、室温で攪拌した。16時間後に、水酸化リチウム (1N, 2.64 mL, 2.64 mmol) を加えた。該反応混合液を、室温で3時間攪拌した。該反応混合液を、氷水浴で冷却して、該溶液を、1N HClで酸性化

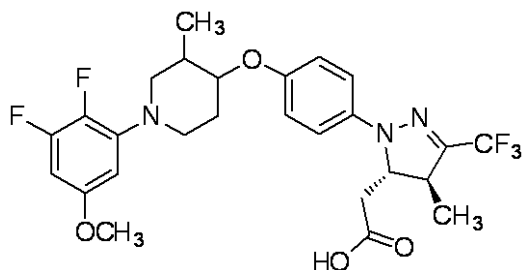
した。該混合液を CH_2Cl_2 で抽出した。該有機抽出物を、乾燥(MgSO_4)させて、濾過して、濃縮して、残留物を、RP-分取HPLCにより精製した。生成物を含む画分をエバポレートして、残留物を、 CH_3CN および1N HCl で処理して、該混合液を、凍結乾燥させて、2-(4S,5S)-1-(4-(1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸, HCl (480 mg, 84%収率)を淡黄色の固形物として得た。LC-MS分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ についての計算値:509.19, 実測値[M+H]510.2. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3CN) ppm 7.13-7.07(m, 2H), 7.07-7.03(m, 1H), 7.01-6.96(m, 2H), 6.74(dd, J=7.2, 3.0 Hz, 1H), 6.61(dt, J=8.9, 3.3 Hz, 1H), 5.67(br.s, 1H), 4.53-4.47(m, 1H), 4.47-4.42(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.46(ddd, J=11.6, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 3.40-3.32(m, 1H), 3.11(ddd, J=11.9, 8.2, 3.3 Hz, 2H), 2.75(dd, J=16.5, 3.0 Hz, 1H), 2.52(dd, J=16.5, 9.6 Hz, 1H), 2.21-2.13(m, 2H), 2.00(s, 1H), 1.96-1.89(m, 2H), 1.33(d, J=7.2 Hz, 3H) 分析HPLC(直交法):RT=9.1分, HI:97%. hGPR40 EC_{50} =114 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} =17 nM. 急性経口ブドウ糖負荷:-47%@0.3 mg/kg.

【0229】

実施例 8

2-(4S,5S)-1-(4-(1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸, HCl (異性体1および異性体2)

【化54】



8A. 4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン:

DMSO(3 mL)中の1,2,3-トリフルオロ-5-メトキシベンゼン(530 mg, 3.3 mmol)および4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-メチルピペリジン(300 mg, 1.3 mmol)混合液を、140℃で20時間加熱した。該反応混合液を、 NaHCO_3 水溶液でクエンチして、EtOAcで抽出した。該有機抽出物を、 H_2O およびブラインで洗浄して、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン(230 mg, 47%収率)を、黄色の油状物として得た。LC-MS分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{NO}_2\text{Si}$ についての計算値 371.21, 実測値[M+H]372.1.

【0230】

8B. 1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オール:

THF(1 mL)中のシス-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン(230 mg, 0.61 mmol)の溶液に、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド(3 mL, 3 mmol)を加えて、室温で8時間攪拌した。該反応混合液を、 NaHCO_3 水溶液でクエンチし

て、EtOAcで抽出した。該有機抽出物を、H₂Oおよびブラインで洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オール(105 mg, 65%収率)を油状物として得た。LC-MS分析・C₁₃H₁₇F₂N₂O₂についての計算値 257.12, 実測値[M+H] 258.0.

【0231】

8C-メチル 2-((4S,5S)-1-(4-((3R,4R)-1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート:

DMF(4 mL)中のトリフェニルホスフィン(140 mg, 0.53 mmol)に、(E)-ジエチル ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(0.072 mL, 0.46 mmol)およびメチル 2-((4S,5S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(1J, 120 mg, 0.38 mmol)を加えて、次いで該混合液を、5分間攪拌して、その後1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オール(98 mg, 0.38 mmol)を加えて、次いで終夜室温で攪拌した。該反応混合液を、NaHCO₃水溶液でクエンチして、EtOAcで抽出した。該有機抽出物を、H₂O、次いでブラインで洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、メチル 2-((4S,5S)-1-(4-((3R,4R)-1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(40 mg, 19%収率)を油状物として得た。LC-MS分析・C₂₇H₃₀F₅N₃O₄についての計算値 555.22, 実測値[M+H] 556.0.

【0232】

実施例8(異性体1)および(異性体2):

THF(1 mL)およびH₂O(0.10 mL)中のメチル 2-((4S,5S)-1-(4-((3R,4R)-1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(55 mg, 0.099 mmol)の攪拌した溶液に、2M 水酸化リチウム(0.074 mL, 0.15 mmol)を加えた。該混合液を、室温で3時間攪拌して、次いでEtOAcで希釈して、6N HClで酸性化した。有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。それらを、分離することにより、4つの異性体を分離した。該得られる生成物を、キラル分取SFCにより分割して、2つのジアステレオマーを、黄色の油状物として得た: 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸, HCl(11 mg, 19%収率, 異性体1): LC-MS分析・C₂₆H₂₈F₅N₃O₄についての計算値 541.20, 実測値[M+H] 542.2. ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.13-6.99(m, 2H), 6.96-6.85(m, 2H), 6.40-6.15(m, 2H), 4.45-4.32(m, 1H), 3.94-3.81(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.48-3.39(m, 2H), 3.26-3.18(m, 1H), 2.85(dd, J=16.4, 2.9 Hz, 2H), 2.65-2.58(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.20-2.09(m, 2H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.35(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.12(d, J=6.6 Hz, 3H). 分析HPLC(直交法, 10%で溶媒B開始): RT=11.7分, HI: 95%. hGPR40 EC₅₀=796 nM. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸, HCl(16 mg, 26%収率, 異性体2): LC-MS分析・C₂₆H₂₈F₅N₃O₄についての計算値 541.

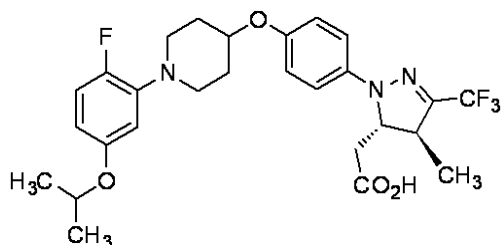
20, 実測値 $[M+H]$ 542.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.13-6.99(m, 2H), 6.96-6.85(m, 2H), 6.40-6.15(m, 2H), 4.45-4.32(m, 1H), 3.94-3.81(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.48-3.39(m, 2H), 3.26-3.18(m, 1H), 2.85(dd, $J=16.4$, 2.9 Hz, 2H), 2.65-2.58(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.20-2.09(m, 2H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.35(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.12(d, $J=6.6$ Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 10%で溶媒 B 開始): RT = 11.7 分, HI: 95%. HGP R40 EC₅₀ = 237 nM.

【0233】

実施例 9

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化55】



9A. 1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール: 1, 2 - ジフルオロ - 4 - イソプロポキシベンゼン (950 mg, 5.52 mmol) およびピペリジン - 4 - オール (1.1 g, 11 mmol) に、DMSO (7 mL) を加えた。該混合液を、140 で終夜加熱した。該反応混合液を、NaHCO₃ 水溶液でクエンチして、EtOAc で抽出した。該有機抽出物を、H₂O、次いでブラインで洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール (666 mg, 70% 収率) を、黄色の油状物として得た。LC-MS 分析. C₁₄H₂₀FN O₂ についての計算値 253.15, 実測値 $[M+H]$ 254.2.

【0234】

9B. メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート:

DMF (0.5 mL) 中のトリフェニルホスフィン (123 mg, 0.47 mmol) および (E) - ジエチル ジアゼン - 1, 2 - ジカルボキシレート (0.064 mL, 0.40 mmol) の混合液を、5 分間攪拌して、DMF (0.2 mL) 中のメチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1J, 101 mg, 0.32 mmol) を加えて、その後 DMF (0.25 mL) 中の 1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール (85 mg, 0.34 mmol) を加えた。該反応混合液を、終夜室温で攪拌した。該反応混合液を、NaHCO₃ 水溶液でクエンチして、EtOAc で抽出した。該有機抽出物を、H₂O、次いでブラインで洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (62 mg, 33% 収率) を、油状物として得た。LC-MS 分析. C₂₈H₃₃F₄N₃O₄ についての計算値 551.24, 実測値 $[M+H]$ 552.0.

【0235】

実施例 9 (白色固体, 13 mg) を、実施例 8 と同じ方法に従って製造した。LC-M

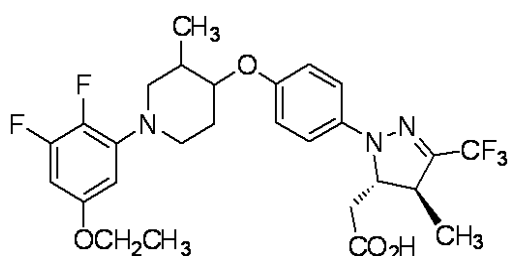
S 分析 . $C_{27}H_{31}F_4N_3O_4$ についての計算値 537.23 , 実測値 [M + H] 537.9 . 1H NMR (500 MHz , $CDCl_3$) 7.07(d, J=9.1 Hz, 4H), 6.93(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.75-6.65(m, 1H), 4.57-4.51(m, 1H), 4.50-4.43(m, 1H), 4.42-4.37(m, 1H), 3.80-3.69(m, 2H), 3.38-3.29(m, 2H), 3.27-3.17(m, 1H), 2.88-2.80(m, 1H), 2.50-2.42(m, 1H), 2.40-2.30(m, 2H), 2.18-2.08(m, 2H), 1.40-1.28(m, 10H) . 分析 HPLC (直交法 , 10 % で溶媒 B 開始) : RT = 10.4 分 , HI : 95 % . hGPR40 EC₅₀ = 374 nM .

【 0236 】

実施例 10

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl (異性体 1 および異性体 2)

【 化 56 】



10A . シス - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (5 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン :

DMSO (2 mL) 中の 5 - エトキシ - 1, 2, 3 - トリフルオロベンゼン (403 mg , 2.29 mmol) およびシス - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン (350 mg , 1.53 mmol) の混合液を、140 で18時間加熱した。該反応混合液を、H₂Oでクエンチして、EtOAcで抽出した。該有機抽出物を、H₂O、次いでブラインで洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、シス - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (5 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン (340 mg , 58 % 収率) を、黄色の油状物として得た。LC - MS 分析 . $C_{20}H_{33}F_2NO_2$ Si についての計算値 385.22 , 実測値 [M + H] 386.0 .

【 0237 】

実施例 10 (異性体 1 および異性体 2) :

異性体 1 (白色固体 , 13 mg) および異性体 2 (白色固体 , 17 mg) を、実施例 8 の方法に従って製造した。

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl (異性体 1) : LC - MS 分析 . $C_{27}H_{30}F_5N_3O_4$ についての計算値 555.22 , 実測値 [M + H] 555.9 . 1H NMR (500 MHz , $CDCl_3$) 7.04-7.09(m, 2H), 6.85-6.91(m, 2H), 6.22-6.33(m, 2H), 4.31-4.37(m, 1H), 3.94(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.82(d, J=3.8 Hz, 1H), 3.38-3.47(m, 2H), 3.22-3.31(m, 1H), 2.89(q, J=7.4 Hz, 3H), 2.81(br. s., 1H), 2.72(dd, J=15.5, 2.9 Hz, 1H), 2.59(dd, J=12.2, 9.5 Hz, 1H), 2.29(dd, J=15.4, 10.2 Hz, 1H), 2.08-2.18(m, 2H), 1.75-1.85(m, 1H), 1.39(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.21(d, J=6.0 Hz, 1H), 1.11(d, J=6.6 Hz, 3H) . 分析 HPLC (直交法 , 10 % で溶媒 B 開始) : RT = 11.7 分 , HI : 97 % . hGPR40 EC₅₀ = 1203 nM .

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリ

フルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl (異性体 2) : LC - MS 分析 . $C_{27}H_{30}F_5N_3O_4$ についての計算値 555.2, 実測値 $[M+H]$ 555.9. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.04-7.09(m, 2H), 6.85-6.91(m, 2H), 6.22-6.33(m, 2H), 4.31-4.37(m, 1H), 3.94(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.38-3.47(m, 2H), 3.22-3.31(m, 1H), 2.89(q, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.81(br. s., 1H), 2.72(dd, $J=15.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.59(dd, $J=12.2, 9.5$ Hz, 1H), 2.29(dd, $J=15.4, 10.2$ Hz, 1H), 2.08-2.18(m, 2H), 1.75-1.85(m, 1H), 1.39(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.21(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.11(d, $J=6.6$ Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 10%で溶媒 B 開始) : RT = 11.7 分, HI : 97%. hGPR40 EC₅₀ = 315 nM.

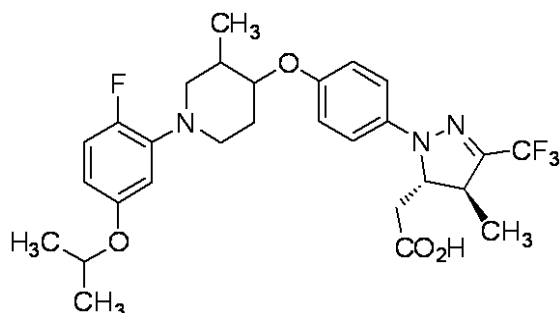
10

【0238】

実施例 12

2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl.

【化 57】



20

12A. 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルピペリジン :

DMSO (1 mL) 中の 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン (250 mg, 1.09 mmol)、1,2 - ジフルオロ - 4 - イソプロポキシベンゼン (225 mg, 1.30 mmol) および炭酸水素ナトリウム (92 mg, 1.09 mmol) を、140 で 28 時間加熱した。該反応混合液を、 H_2O でクエンチして、EtOAc で抽出した。該有機抽出物を、 H_2O 、次いでブラインで洗浄して、乾燥させて (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物 (50 mg, 12.0% 収率) を油状物として得た。LC - MS 分析 . $C_{21}H_{36}FN_2O_2Si$ についての計算値 381.25, 実測値 $[M+H]$ 382.0.

30

【0239】

12B. 1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール :

THF (1 mL) 中の 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルピペリジン (80 mg, 0.21 mmol) の溶液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 mL, 1.04 mmol) を加えて、該混合液を、室温で 28 時間攪拌した。該反応混合液を、 NH_4Cl 水溶液でクエンチして、EtOAc で抽出した。該有機抽出物を、 H_2O 、次いでブラインで洗浄して、乾燥させて (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物 (25 mg, 45% 収率) を黄色の油状物として得た。LC - MS 分析 . $C_{15}H_{22}FN_2O_2$ についての計算値 267.16, 実測値 $[M+H]$ 268.0.

40

【0240】

12C. メチル 2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - イソ

50

プロポキシフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート:

THF (0.8 mL) 中のメチル 2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1J, 30 mg, 0.09 mmol)、1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール (25 mg, 0.09 mmol) およびトリフェニルホスフィン (37 mg, 0.14 mmol) の混合液を、10 分間超音波処理して、その後 (E) - ジ - tert - ブチルジアゼン - 1,2 - ジカルボキシレート (32 mg, 0.14 mmol) を加えた。該混合液を、終夜室温で攪拌した。該反応混合液を、NaHCO₃ 水溶液でクエンチして、EtOAc で抽出した。該有機抽出物を、H₂O、次いでブラインで洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物 (26 mg, 49% 収率) を、黄色の油状物として得た。LC - MS 分析: C₂₉H₃₅F₄N₃O₄ についての計算値 565.26, 実測値 [M + H] 566.0.

【0241】

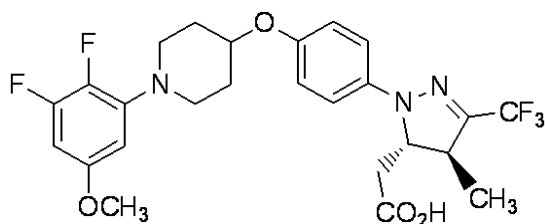
実施例 12: THF (0.25 mL) および H₂O (0.03 mL) 中のメチル 2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (26 mg, 0.05 mmol) の懸濁液に、2 M 水酸化リチウム (0.04 mL, 0.07 mmol) を加えて、該混合液を、室温で 3 時間攪拌した。該反応を、EtOAc で希釈して、6 N HCl で酸性化した。有機層を集めて、水層を、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。有機性物質を合わせて、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。該得られる生成物を、キラル分取 SFC により分割して、2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl (油状物, 6 mg, 21%) を得た。LC - MS 分析: C₂₈H₃₃F₄N₃O₄ についての計算値: 551.2, 実測値 [M + H] 552.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.05(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83-6.97(m, 3H), 6.50(dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.30-6.44(m, 1H), 4.32-4.51(m, 2H), 3.83(d, J=3.8 Hz, 1H), 3.36-3.47(m, 2H), 3.12-3.27(m, 1H), 2.72-2.89(m, 2H), 2.56(dd, J=12.0, 9.8 Hz, 1H), 2.45(dd, J=16.4, 10.3 Hz, 1H), 2.09-2.21(m, 2H), 1.73-1.90(m, 1H), 1.29-1.37(m, 9H), 1.22-1.27(m, 2H), 1.11(d, J=6.6 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 10% で溶媒 B 開始): RT = 11.2 分, HI: 99%. hGPR40 EC₅₀ = 311 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 253 nM.

【0242】

実施例 16

2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ((1 - (2,3 - ジフルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化 58】



16A. 1 - (2,3 - ジフルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール

:

1, 2, 3 - トリフルオロ - 5 - メトキシベンゼン (1 g, 6.17 mmol) に、ピペリジン - 4 - オール (1.87 g, 18.51 mmol) および DMSO (10 mL) を加えた。該反応液に蓋をして、140 の油浴に3時間おいた。該反応混合液を、濾過して、該固体を、EtOAc (2 mL) を用いて濾液中で濯いだ。この濾液を、水 (50 mL) および EtOAc (50 mL) に加えて、該混合液を十分攪拌して、静置させて、その後下層の水層を除去した。EtOAc 層を、追加の水 (3 x 50 mL) で洗浄した。該 EtOAc 層を、全量 200 mL の EtOAc を用いて、30 mm 内径(id) x 40 mm シリカゲルプラグを通した。濾液を、真空濃縮して、褐色の固体として生成物 (1.02 g, 68 % 収率) を得た。LC - MS 分析・ $C_{12}H_{15}F_2NO_2$ についての計算値 243.11, 実測値 [M + H] 244.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 6.33(dd, J=5.8, 3.0 Hz, 1H), 6.27-6.17(m, 1H), 3.97-3.80(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.53-3.19(m, 2H), 3.02-2.78(m, 2H), 2.04(d, J=9.9 Hz, 2H), 1.84-1.69(m, 2H), 1.61-1.40(m, 1H).

【 0 2 4 3 】

16B. メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート :

トリフェニルホスフィン (107 mg, 0.407 mmol) および DMF (1 mL) の溶液に、(E) - ジエチル ジアゼン - 1, 2 - ジカルボキシレート (0.055 mL, 0.349 mmol) を加えて、該混合液を、室温で5分間攪拌した。この混合液を、粘性琥珀色の油状物であるメチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1J, 92 mg, 0.291 mmol) に加えて、該混合液を、5分間攪拌した。この琥珀色の溶液に、1 - (2, 3 - ジフルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール (77 mg, 0.317 mmol) を加えて、該混合液を、5時間攪拌した。該反応混合液を、水 (5 mL) および EtOAc (20 mL) でクエンチした。有機層を、追加の水 (3 x 5 mL) で洗浄して、次いでこの有機層から溶媒を真空除去した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物 (39 mg, 24 % 収率) を淡い琥珀色の油状物として得た。LC - MS 分析・ $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ についての計算値 541.20, 実測値 [M + H] 542.2.

【 0 2 4 4 】

実施例 16 : メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (39 mg, 0.072 mmol) および THF (1 mL) に、水 (0.1 mL)、その後水酸化リチウム (2M 水溶液) (0.090 mL, 0.18 mmol) を加えた。3時間後に、該反応混合液を、EtOAc (10 mL) に加えて、次いでヘキサン (5 mL) を加えた。該混合液を、振とうした後に、静置した。乳濁液が形成した。上部のヘキサン層 (2 ~ 3 mL) を除去して、混合物の上部を乳濁液 (2 ~ 3 mL) とした。2N HCl 水溶液の3滴を加えて、乳濁液が分離して、白色混濁物が下部水層に生じた。残存するヘキサン層を取り除いた。この水層は、pH 2 (pH 試験紙) であった。水層を、 CH_2Cl_2 (5 x 3 mL) で抽出して、抽出物を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過して、真空濃縮して、2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl (黄褐色の泡沫状物, 34 mg, 82 % 収率) を得た。LC - MS 分析・ $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$ についての計算値 527.18, 実測値 [M + H] 528.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.12-7.02(m, 2H), 6.98-6.88(m, 2H), 6.40-6.22(m, 2H), 4.40(dt, J=10.5, 3.3 Hz, 2H), 3.84-3.67(m, 5H), 3.35(ddd, J=11.6, 7.9, 3.3 Hz, 2H), 3.23(td, J=3.6, 2.5 Hz, 1H), 3.01(ddd, J=11.6, 7.9, 3.3 Hz, 2H), 2.86(dd, J=16.5, 3.0 Hz, 1H)

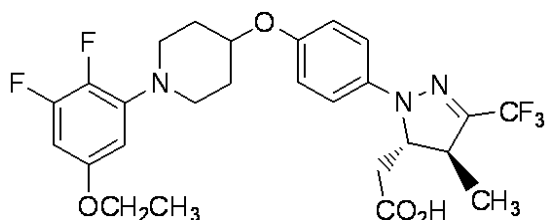
, 2.46(dd, J=16.5, 10.5 Hz, 1H), 2.19-2.05(m, 2H), 2.03-1.80(m, 4H), 1.36(d, J=7.2 Hz, 3H). 分析 H P L C (直交法, 10%で溶媒 B 開始): R T = 10.8 分, H I : 99%. h G P R 40 E C ₅₀ = 273 nM. h G P R 40 I P 1 E C ₅₀ = 133 nM.

【0245】

実施例 17

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2,3 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化59】



17A. 5 - エトキシ - 1,2,3 - トリフルオロベンゼン:

アセトン (33 mL) 中の 3,4,5 - トリフルオロフェノール (5 g, 33.8 mmol) および炭酸カリウム (11.7 g, 84 mmol) を、ブロモエタン (3.8 mL, 50.6 mmol) に加えた。該混合液を、16 時間窒素下において還流した。該反応を、濾過して、固体を、CH₂Cl₂ (5 mL) で洗浄して、若干濁った濾液を得て、これを濃縮して、CH₂Cl₂ を除いて、次いで濾過して、生成物 (4.5 g, 76% 収率) を、淡黄色液体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 6.50(dd, J=9.5, 5.6 Hz, 2H), 3.96(q, J=6.9 Hz, 2H), 1.41(t, J=7.0 Hz, 3H).

【0246】

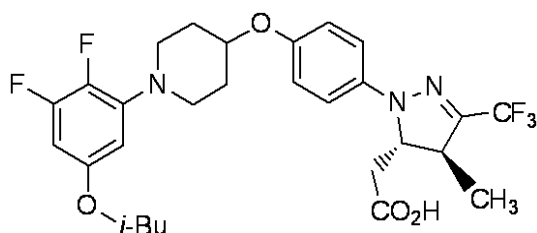
実施例 17 (淡黄褐色の泡沫状物, 52 mg) を、実施例 16 についての方法に従って製造した。LC - MS 分析. C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ についての計算値 541.20, 実測値 [M + H] 542.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.14-7.02(m, 2H), 7.00-6.88(m, 2H), 6.40-6.21(m, 2H), 4.47-4.33(m, 2H), 3.96(q, J=7.2 Hz, 2H), 3.35(ddd, J=11.6, 7.8, 3.2 Hz, 2H), 3.28-3.15(m, 1H), 3.00(ddd, J=11.8, 7.9, 3.4 Hz, 2H), 2.87(dd, J=16.5, 3.0 Hz, 1H), 2.47(dd, J=16.5, 10.5 Hz, 1H), 2.19-2.05(m, 2H), 2.02-1.79(m, 2H), 1.46-1.30(m, 6H). 分析 H P L C (直交法, 10%で溶媒 B 開始): R T = 13.4 分, H I : 98%. h G P R 40 E C ₅₀ = 286 nM. h G P R 40 I P 1 E C ₅₀ = 294 nM.

【0247】

実施例 18

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2,3 - ジフルオロ - 5 - イソブトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化60】



実施例 18 (粘性, オフホワイトの泡沫状物, 24 mg) を、実施例 16 についての方

10

20

30

40

50

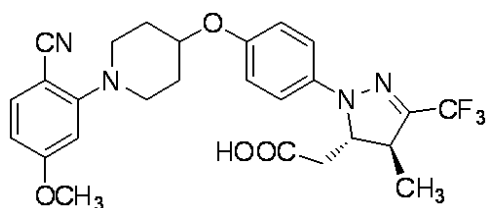
法に従って製造した。LC-MS分析・ $C_{28}H_{32}F_5N_3O_4$ についての計算値 569.23, 実測値 $[M+H]$ 570.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.15-7.01(m, 2H), 6.99-6.85(m, 2H), 6.38-6.24(m, 2H), 4.46-4.35(m, 2H), 3.64(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.35(ddd, $J=11.5, 7.8, 3.3$ Hz, 2H), 3.26-3.18(m, 1H), 3.01(ddd, $J=11.7, 7.8, 3.6$ Hz, 2H), 2.87(dd, $J=16.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.47(dd, $J=16.5, 10.5$ Hz, 1H), 2.19-2.07(m, 2H), 2.02-1.87(m, 2H), 1.36(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.02(d, $J=6.6$ Hz, 6H). 分析HPLC (直交法, 10%で溶媒B開始): RT = 8.5分, HI: 98%. $hGPR40$ $EC_{50} = 4763$ nM.

【0248】

実施例 2 1

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, TFA

【化61】



21A. 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 4 - メトキシベンゾニトリル:

K_2CO_3 (1.37 g, 9.92 mmol) と共にアセトニトリル (3.31 mL) 中のピペリジン - 4 - オール (1.0 g, 9.92 mmol) および 2 - フルオロ - 4 - メトキシベンゾニトリル (0.5 g, 3.31 mmol) の反応混合液を、70 で16時間攪拌した。これを室温に冷却した。水で希釈して、塩化メチレンで抽出した。該有機抽出物を、ブラインで洗浄して、 Mg_2SO_4 上で乾燥させて、真空濃縮して、黄色の油状物 (0.77 g) を得た。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、無色の油状物 (0.77 g, 3.24 mmol, 98% 収率) として得た。LC-MS分析・ $C_{13}H_{16}N_2O_2$ についての計算値 232.12, 実測値 $[M+H]$ 233.0.

【0249】

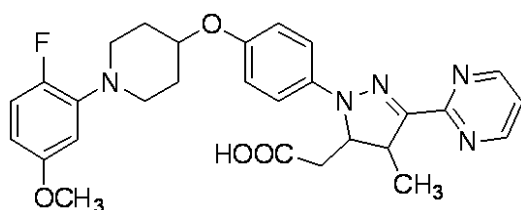
実施例 2 1 (琥珀色の油状物, 71 mg) を、実施例 1 についての方法に従って製造した。LC-MS分析・ $C_{26}H_{27}F_3N_4O_4$ についての計算値 516.20, 実測値 $[M+H]$ 517.1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 10.17(br. s., 1H), 7.65(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.18-6.89(m, 5H), 6.82(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.61(br. s., 1H), 4.40(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.97(t, $J=9.6$ Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.50-3.32(m, 2H), 3.31-3.14(m, $J=5.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.86(dd, $J=16.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.59-2.39(m, $J=16.5, 10.4$ Hz, 1H), 2.38-2.24(m, 2H), 2.24-2.09(m, 2H), 1.35(d, $J=7.1$ Hz, 3H). 分析HPLC (直交法, 0%で溶媒B開始): RT = 9.3分, HI: 98%. $hGPR40$ $EC_{50} = 680$ nM.

【0250】

実施例 2 2

2 - (1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, TFA 異性体 1 および異性体 2

【化 6 2】



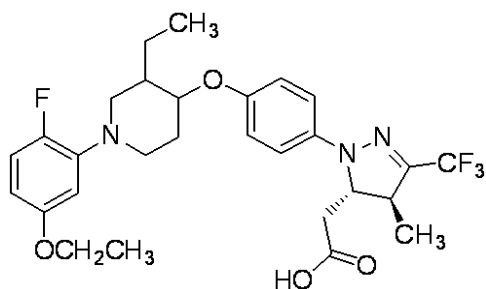
実施例 2 2 (赤色油状物, 11 mg) を、キラル分取 SFC 分割により、1 E の代わりにメチルブタ - 2 - エノエートを用いて、実施例 1 についての方法に従って製造した。異性体 1 : LC - MS 分析 . $C_{28}H_{30}FN_5O_4$ についての計算値 519.23, 実測値 $[M+H]$ 520.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.86(d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.30(d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.22(t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.00-6.94(m, 3H), 6.63(dd, $J=7.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.47(dt, $J=8.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.60(dt, $J=11.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.45-4.39(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.74(qd, $J=7.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.41(ddd, $J=11.6, 8.0, 3.6$ Hz, 2H), 3.04(ddd, $J=11.6, 7.7, 3.3$ Hz, 2H), 2.92(dd, $J=16.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.51(dd, $J=16.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.17(td, $J=8.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.06-1.97(m, 2H), 1.43(d, $J=7.2$ Hz, 3H). 分析 HPLC (Zorbax 法, 0% で溶媒 B 開始) : RT = 5.1 分, HI : 98%. hGPR40 EC₅₀ = 2038 nM. 異性体 2 : LC - MS 分析 . $C_{28}H_{30}FN_5O_4$ についての計算値 519.23, 実測値 $[M+H]$ 520.2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.87(d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.30(d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.23(t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.02(dd, $J=12.0, 8.9$ Hz, 1H), 6.96(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.80(dd, $J=6.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.58(dt, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.60(d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.48(dt, $J=6.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.75-3.68(m, 1H), 3.59-3.51(m, 2H), 3.21-3.11(m, 2H), 2.92(dd, $J=16.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.51(dd, $J=16.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.30-2.21(m, 2H), 2.12-2.02(m, 2H), 1.43(d, $J=7.2$ Hz, 3H). 分析 HPLC (Zorbax 法, 0% で溶媒 B 開始) : RT = 5.0 分, HI : 92%. hGPR40 EC₅₀ = 5570 nM.

【0251】

実施例 2 5

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - エチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl (異性体 1 および 2)

【化 6 3】



25A. エチル 1 - ベンジル - 3 - エチル - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボキシレート :

ACN (9.6 mL) 中のエチル 1 - ベンジル - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボキシレート (1.0 g, 3.8 mmol) の溶液に、KOtBu (THF 中で 1N) (5.7 mL, 5.7 mmol) およびヨードエタン (0.46 mL, 5.7 mmol) を加えた。該反応混合液を、終夜室温で攪拌した。該反応混合液を、飽和 NH_4Cl に注ぎ入れて、EtOAc で

抽出した。有機層を、ブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濃縮して、粗製物質としてのエチル 1 - ベンジル - 3 - エチル - 4 - オキシピペリジン - 3 - カルボキシレート (0.90 g, 3.11 mmol, 81%収率) を無色油状物として得た。LC - MS分析・ $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ についての計算値 289.17, 実測値 [M + H] 290.0.

【0252】

25B. 1 - ベンジル - 3 - エチルピペリジン - 4 - オン:

エチル 1 - ベンジル - 3 - エチル - 4 - オキシピペリジン - 3 - カルボキシレート (800 mg, 2.8 mmol) を含む密閉バイアルに、6N HCl (8 mL, 48 mmol) を加えた。該反応混合液を、100 で16時間加熱した。該反応混合液に、冷たい5N NaOHを注ぎ入れて、pH ~ 8に調整して、該混合液を、EtOAcで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、無色の油状物 (0.31 g, 1.427 mmol, 51.6%収率) を得た。LC - MS分析・ $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ についての計算値 217.15, 実測値 [M + H] 218.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.27(s, 5H), 3.64-3.31(m, 2H), 3.02-2.70(m, 2H), 2.53-2.39(m, 2H), 2.34-2.25(m, 2H), 2.18(dd, J=11.0, 9.5 Hz, 1H), 1.39-0.98(m, 2H), 0.79(t, J=7.5 Hz, 3H).

【0253】

25C. 1 - ベンジル - 3 - エチル - 1 - メチル - 4 - オキシピペリジン - 1 - イウム, ヨウ化物塩:

アセトン (2.10 mL) 中の1 - ベンジル - 3 - エチルピペリジン - 4 - オン (0.46 g, 2.10 mmol) の溶液に、ヨウ化メチル (0.16 mL, 2.60 mmol) を加えた。該反応混合液を、終夜室温で攪拌した。溶媒を除去して、残留物を、真空乾燥させて、淡黄色の泡沫物として1 - ベンジル - 3 - エチル - 1 - メチル - 4 - オキシピペリジン - 1 - イウム, ヨウ化物塩 (0.58 g, 1.60 mmol, 76%収率) を得た。LC - MS分析・ $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$ についての計算値 232.17, 実測値 [M + H] 232.0.

【0254】

25D. 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - エチルピペリジン - 4 - オン:

EtOH (1.3 mL) / 水 (0.6 mL) 中の5 - エトキシ - 2 - フルオロアニリン (100 mg, 0.64 mmol) の溶液に、1 - ベンジル - 3 - エチル - 1 - メチル - 4 - オキシピペリジン - 1 - イウム, ヨウ化物塩 (301 mg, 0.84 mmol) および K_2CO_3 (13 mg, 0.097 mmol) を加えた。該反応混合液を、100 で終夜加熱した。該反応混合液を、水に注ぎ入れて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - エチルピペリジン - 4 - オン (155 mg, 0.58 mmol, 91%収率) を無色の油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3Cl) ppm 6.95(dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.53(dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.44(dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.14-3.88(m, 2H), 3.74-3.48(m, 2H), 3.25-3.11(m, 1H), 2.92(dd, J=11.8, 9.4 Hz, 1H), 2.69(dddd, J=14.2, 10.0, 5.8, 1.4 Hz, 1H), 2.60-2.40(m, 2H), 2.07-1.77(m, 1H), 1.46-1.29(m, 4H), 1.04-0.83(m, 3H).

【0255】

25E. 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - シス - 3 - エチルピペリジン - 4 - オール:

0 で、MeOH (7.7 mL) 中の1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - エチルピペリジン - 4 - オン (0.51 g, 1.92 mmol) の溶液に、 NaBH_4 (0.084 g, 2.2 mmol) を加えた。1時間後に、該反応を、1.5M K_2HPO_4 の添加によりクエンチして、該混合液を、濃縮して、MeOHを除去した。得られる混合液を、水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄して、 Na_2SO_4

4で乾燥させて、濃縮した。残留物を、EtOAcに溶解して、シリカゲルプラグを通して濾過した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-シス-3-エチルピペリジン-4-オール(180 mg, 0.673 mmol, 35.0%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) ppm 6.90(dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.55(dd, J=7.3, 3.0 Hz, 1H), 6.39(dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.08-3.85(m, 3H), 3.31-2.96(m, 3H), 2.82(t, J=11.0 Hz, 1H), 2.02-1.72(m, 3H), 1.59-1.33(m, 5H), 0.99(t, J=7.5 Hz, 3H).

【0256】

25F. メチル 2-(1-(4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート:

トルエン(0.88 mL)中のメチル 2-(4S,5S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(1J, 56 mg, 0.18 mmol)、PPH₃(70 mg, 0.27 mmol)およびジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(61 mg, 0.27 mmol)の溶液に、1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-シス-3-エチルピペリジン-4-オール(57 mg, 0.21 mmol)を加えた。該反応混合液を、60℃で2.5時間攪拌した。該反応混合液を、精製のためにシリカゲルカラム上に重層して、その後RP-分取HPLCを行なった。精製した物質を、EtOAcに溶解して、飽和NaHCO₃で抽出した。有機層を、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機層を、濃縮して、メチル 2-(1-(4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(42 mg, 0.074 mmol, 41.9%収率)を、無色の泡沫状物として得た。LC-MS分析。C₂₉H₃₅F₄N₃O₄についての計算値: 565.26, 実測値[M+H] 566.2.

【0257】

実施例25(異性体1および2):

THF(1.4 mL)/水(0.14 mL)中のメチル 2-(4S,5S)-1-(4-(1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(42 mg, 0.074 mmol)に、水酸化リチウム(水中で1N, 0.22 mL, 0.22 mmol)を加えた。該反応混合液を、室温で1時間攪拌した。該反応混合液を、水で希釈して、1N HClで酸性化した。該混合液を、CH₂Cl₂で抽出した。該有機抽出物乾燥させて(MgSO₄)、濃縮して、ジアステレオマー混合物を得た。該ジアステレオマーを、キラル分取SFCにより分離して、2つの異性体を得た。実施例25(異性体1)を、無色の泡沫状物(17.5 mg, 39.0%)として得た。LC-MS分析。C₂₈H₃₃F₄N₃O₄についての計算値: 551.24, 実測値[M+H] 552.1。¹H NMR(400 MHz, CD₃CN) ppm 7.86-7.72(m, 1H), 7.25-7.15(m, 1H), 7.12-7.02(m, 2H), 7.01-6.94(m, 2H), 6.93-6.84(m, 1H), 4.48-4.38(m, 1H), 4.29-4.19(m, 1H), 4.04(d, J=7.1 Hz, 2H), 3.73-3.51(m, 3H), 3.38-3.24(m, 2H), 3.03-2.91(m, 1H), 2.71(d, J=3.0 Hz, 1H), 2.51(d, J=9.6 Hz, 3H), 2.32(br. s., 3H), 1.37(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.33-1.22(m, 3H), 0.94(t, J=7.6 Hz, 3H). 分析HPLC(直交法): RT=11.3分, HI: 97%. hGPR40 EC₅₀=1019 nM. 実施例25(異性体2)(17.0 mg, 37.1%)を、無色の泡沫状物として得た。LC-MS分析。C₂₈H₃₃F₄N₃O₄についての計算値 551.24, 実測値[M+H] 552.1。¹H NMR(400 MHz, CD₃CN) ppm 7.97-7.83(m, 1H), 7.27-7.16(m, 1H), 7.13-7.04(m, 2H), 7.03-6.88(m, 3H), 4.50-4.38(m, 1H), 4.32-4.18(m, 1H), 4.05(d, J=7.1 Hz, 2H), 3.77-3.54(m, 4H), 3.44-3.22(m, 3H), 3.04-2.89(m, 1H), 2.71(d, J=3.3 Hz, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.51(d, J=9.6 Hz, 1H), 2.42-2.26(m, 2H), 1.38(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.33-1.23(m, 3H), 0.94(t,

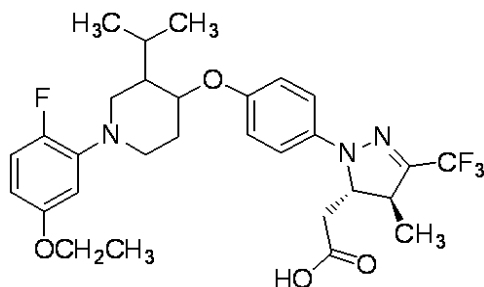
J=7.5 Hz, 3H). 分析 H P L C (直交法) : R T = 1 1 . 3 分 , H I : 9 5 % . h G P R 4 0 E C ₅₀ = 1 1 3 n M . h G P R 4 0 I P 1 E C ₅₀ = 2 1 n M . 急性経口ブドウ糖負荷 : - 3 8 % @ 0 . 3 mg / kg .

【 0 2 5 8 】

実施例 2 6

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , H C l , (異性体 1 および 2)

【 化 6 4 】



実施例 2 6 (異性体 1) (肌色の泡沫状物 , 2 0 mg) を、実施例 2 5 についての方法に従って製造した。L C - M S 分析 . C ₂₉ H ₃₅ F ₄ N ₃ O ₄ についての計算値 : 5 6 5 . 2 6 , 実測値 [M + H] 5 6 6 . 0 . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D ₃ C N) ppm 7.85-7.74(m, 1H), 7.25-7.15(m, 1H), 7.11-7.04(m, 2H), 6.99(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.94-6.85(m, 1H), 4.47-4.38(m, 2H), 4.04(d, J=6.9 Hz, 2H), 3.65-3.53(m, 3H), 3.41-3.28(m, 2H), 2.76-2.67(m, 1H), 2.54-2.44(m, 1H), 2.37-2.22(m, 4H), 1.37(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.00(d, J=7.2 Hz, 3H), 0.90(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 H P L C (直交法) : R T = 1 1 . 5 分 , H I : 1 0 0 % . h G P R 4 0 E C ₅₀ = 1 9 0 4 n M .

【 0 2 5 9 】

実施例 2 6 (異性体 2) (肌色の泡沫状物 , 2 1 . 0 mg) を、実施例 2 5 についての方法に従って製造した。L C - M S 分析 . C ₂₉ H ₃₅ F ₄ N ₃ O ₄ についての計算値 : 5 6 5 . 2 4 , 実測値 [M + H] 5 6 6 . 0 . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D ₃ C N) ppm 8.03-7.87(m, 1H), 7.29-7.18(m, 1H), 7.12-7.04(m, 2H), 7.02-6.98(m, 2H), 6.97-6.91(m, 1H), 4.53-4.36(m, 2H), 4.05(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.64(d, J=3.3 Hz, 3H), 3.47-3.38(m, 1H), 3.37-3.27(m, 1H), 2.73(dd, J=16.5, 3.0 Hz, 2H), 2.56-2.45(m, 1H), 2.44-2.23(m, 4H), 1.38(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.00(d, J=7.2 Hz, 3H), 0.90(d, J=7.2 Hz, 3H). 分析 H P L C (直交法) : R T = 1 1 . 5 分 , H I : 1 0 0 % . h G P R 4 0 E C ₅₀ = 8 2 n M .

【 0 2 6 0 】

実施例 2 7

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , H C l (異性体 1 および 2)

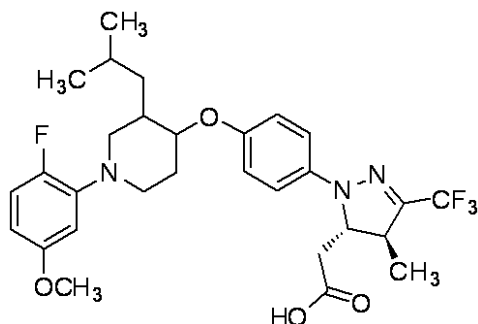
10

20

30

40

【化 6 5】



10

実施例 27 (異性体 1) (肌色の泡沫状物, 38 mg) を、実施例 25 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{30}H_{37}F_4N_3O_4$ についての計算値: 579.27, 実測値 $[M+H]^+$ 580.3. 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) ppm 7.92-7.66(m, 1H), 7.30-7.13(m, 1H), 7.13-7.04(m, 2H), 7.02-6.95(m, 2H), 6.92-6.85(m, 1H), 4.53-4.38(m, 1H), 4.20-4.12(m, 1H), 4.04(d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.73-3.46(m, 3H), 3.40-3.18(m, 2H), 2.94(dd, $J=12.5, 7.2$ Hz, 3H), 2.73(dd, $J=16.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.51(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.31(m, 1H), 1.74-1.53(m, 2H), 1.37(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.31-1.21(m, 3H), 0.92(dd, $J=7.3, 6.3$ Hz, 6H). 分析 HPLC (直交法): RT = 14.6 分, HI: 96%. hGPR40 $EC_{50} = 412$ nM. hGPR40 IP1 $EC_{50} = 90$ nM.

20

【0261】

実施例 27 (異性体 2) (肌色の泡沫状物, 21 mg) を、実施例 25 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{30}H_{37}F_4N_3O_4$ についての計算値: 579.27, 実測値 $[M+H]^+$ 580.4. 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) ppm 7.77-7.57(m, 1H), 7.23-7.12(m, 1H), 7.10-7.02(m, 2H), 7.00-6.92(m, 2H), 6.89-6.80(m, 1H), 4.47-4.35(m, 1H), 4.20-4.10(m, 1H), 4.04(d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.66-3.54(m, 2H), 3.53-3.42(m, 1H), 3.37-3.27(m, 1H), 3.25-3.13(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.54-2.43(m, 1H), 2.33-2.23(m, 4H), 1.74-1.54(m, 2H), 1.37(t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.30(d, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.92(t, $J=6.3$ Hz, 6H). 分析 HPLC (直交法): RT = 14.8 分, HI: 100%. hGPR40 $EC_{50} = 34$ nM. hGPR40 IP1 $EC_{50} = 84$ nM.

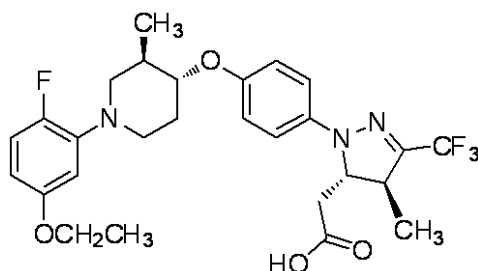
30

【0262】

実施例 29

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl 塩

【化 6 6】



40

29A. 5 - エトキシ - 2 - フルオロアニリン:

MeOH (220 mL) 中の (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ボロン酸 (10. 50

50

1 g, 55.0 mmol) 溶液を、14.8 M NH_4OH (18.6 mL, 275 mmol) 水溶液に加えて、次いで酸化第1銅 (1.57 g, 11.0 mmol) を加えた。該反応混合液を、空気下で7時間攪拌した。該反応混合液を、濃縮した。該粗製物質を、 EtOAc/Hex (2:1) に溶解した。該物質を、CELITE (登録商標) を通して濾過して、濃縮した。該粗製物質フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-エトキシ-2-フルオロアニリン (4.10 g, 26.4 mmol, 48% 収率) を褐色の油状物として得た。LC-MS 分析: $\text{C}_8\text{H}_9\text{FNO}$ についての計算値 155.17, 実測値 $[\text{M} + \text{H}]$ 156.1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.86(dd, $J=10.9$, 8.8 Hz, 1H), 6.32(dd, $J=7.5$, 2.9 Hz, 1H), 6.20(dt, $J=8.8$, 3.3 Hz, 1H), 3.94(q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.68(br. s., 2H), 1.37(t, $J=6.9$ Hz, 3H).

10

【0263】

29B. 1-ベンジル-1,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-イウム, ヨウ化物塩:

アセトン (68.9 mL) 中の1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-オン (14.0 g, 68.9 mmol) の溶液に、室温で、 MeI (8.61 mL, 138 mmol) を滴加した。該反応混合液を、濃縮して、1-ベンジル-1,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-イウム, ヨウ化物塩 (24 g, 69.5 mmol, 101% 収率) を淡黄色の泡沫物として得た。LC-MS 分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$ についての計算値: 218.15, 実測値 $[\text{M} + \text{H}]$ 219.2.

【0264】

20

29C. 1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オン:

EtOH (103 mL) 中の5-エトキシ-2-フルオロアニリン (7.87 g, 50.7 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.05 g, 7.61 mmol)、1-ベンジル-1,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-イウム, ヨウ化物塩 (26.3 g, 76.0 mmol) および水 (46.6 mL) を加えた。該反応混合液を、95 で終夜加熱した。該反応混合液を、室温に冷却して、 EtOAc /水で希釈した。層を分離して、水層を、 EtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄して、乾燥させて (MgSO_4)、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オン (10.12 g, 40.3 mmol, 79% 収率) を無色油状物として得て、これを終夜固化させた。LC-MS 分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$ についての計算値 251.13, 実測値 $[\text{M} + \text{H}]$ 252.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.95(dd, $J=12.1$, 8.8 Hz, 1H), 6.52(dd, $J=7.5$, 2.9 Hz, 1H), 6.44(dt, $J=8.8$, 3.2 Hz, 1H), 3.98(q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.75-3.64(m, 2H), 3.12(td, $J=11.7$, 3.5 Hz, 1H), 2.85-2.69(m, 3H), 2.49(dt, $J=14.1$, 3.3 Hz, 1H), 1.40(t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.09(d, $J=6.1$ Hz, 3H).

30

【0265】

29D. (シス)-1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オール:

THF (98 mL) 中の1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オン (4.920 g, 19.58 mmol) の溶液に、-78 で、 THF 中の1M L-セレクトリド (23.49 mL, 23.49 mmol) 溶液を加えた。1時間後に、この反応混合液を、1M NaOH (23.49 mL, 23.49 mmol) 水溶液でクエンチして、0 に温めた。30% H_2O_2 (7.40 mL, 72.4 mmol) 水溶液を、滴加して、該反応混合液を、室温に昇温させて、1時間攪拌した。該反応混合液を、 EtOAc /水で希釈して、層を分離した。水層を、 EtOAc で抽出した (2x)。有機層を合わせて、ブラインで洗浄して、乾燥させて (MgSO_4)、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(シス)-1-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3-メチルピペリジン-4-オール (4.453 g, 17.58 mmol, 90% 収率) を無色油状物として得た。LC-MS 分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ についての

40

50

計算値：253.31，実測値 [M + H]⁺ 254.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 6.89(dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.52(dd, J=7.3, 2.9 Hz, 1H), 6.37(dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.97(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.90(br. s., 1H), 3.13-3.02(m, 2H), 3.02-2.95(m, 1H), 2.84(dd, J=11.4, 9.8 Hz, 1H), 2.05(dqt, J=10.1, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 2.00-1.91(m, 1H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.50(br. s., 1H), 1.38(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.03(d, J=6.9 Hz, 3H).

【0266】

29E. (3R, 4S) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール：

(シス) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール (29.15 g, 115 mmol) を、キラル SFC クロマトグラフィーにより精製した。(3R, 4S) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール (13.54 g, 53.50 mmol, 47% 収率) を、濃縮後に無色油状物として得た。LC - MS 分析：C₁₄H₁₈FN₂O₂ についての計算値：251.13，実測値 [M + H]⁺ 252.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.95(dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.52(dd, J=7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.44(dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.98(q, J=7.3 Hz, 2H), 3.75-3.64(m, 2H), 3.12(td, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.85-2.69(m, 3H), 2.49(dt, J=14.1, 3.3 Hz, 1H), 1.40(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.09(d, J=6.1 Hz, 3H).

【0267】

29F. メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート：

トルエン (122 mL) 中の (3R, 4S) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール (2.48 g, 9.78 mmol)、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1J, 3.09 g, 9.78 mmol)、および Bu₃P (3.86 mL, 15.6 mmol) の溶液に、(E) - ジアゼン - 1, 2 - ジイルビス (ピペリジン - 1 - イルメタノン) (3.95 g, 15.6 mmol) を添加した。反応混合液を、2 時間超音波処理した。該反応混合液を、ヘキサンに注ぎ入れて、濾過した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (2.60 g, 4.70 mmol, 48% 収率) を無色油状物として得た。LC - MS 分析：C₂₈H₃₃F₄N₃O₄ についての計算値：551.57，実測値 [M + H]⁺ 552.4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.07-7.00(m, 2H), 6.95-6.86(m, 3H), 6.51(dd, J=7.3, 2.9 Hz, 1H), 6.39(dt, J=8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.39(dt, J=10.1, 3.1 Hz, 1H), 3.98(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.83(td, J=9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.48-3.36(m, 2H), 3.22-3.14(m, 1H), 2.85-2.74(m, 2H), 2.57(dd, J=12.1, 9.6 Hz, 1H), 2.41(dd, J=16.1, 10.3 Hz, 1H), 2.20-2.08(m, 2H), 1.88-1.76(m, 1H), 1.40(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.34(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.11(d, J=6.6 Hz, 3H).

【0268】

実施例 29：THF (85 mL) および水 (8.5 mL) 中のメチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (2.57 g, 4.66 mmol) の溶液に、1 M LiOH 水溶液 (58.2 mL, 23.3 mmol) を加えて、反応混合液を、完了するまで 1 時間室温で攪拌した。該反応混合液を、濃縮して、THF

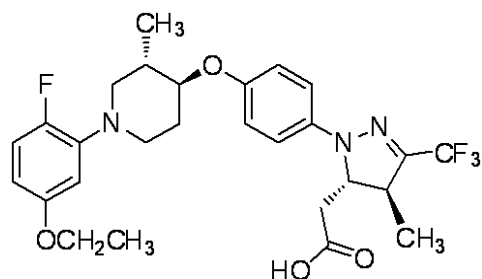
を除去して、ヘキサンを加えた。乳濁液が形成した。層を出来る限り多く分離した。ブラインを、乳濁液に加えて、この層を完全に分離した。水層およびブラインの水層を合わせて、1 M HCl 水溶液を用いて pH 2 に酸性化した。生成物を、CH₂Cl₂ (3x) により抽出して、有機層を合わせて、乾燥させて (MgSO₄)、濃縮して、2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (2.4720 g, 4.60 mmol, 99% 収率) を白色の泡沫状物として得た。アセトニトリル (50 mL) 中の 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (7.72 g, 14.4 mmol) の溶液に、3 N HCl 水溶液 (9.57 mL, 28.7 mmol) を加えた。該溶液を濃縮した。2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl (8.08 g, 14.0 mmol, 97% 収率) を、オフホワイトの固体として単離した。LC-MS 分析: C₂₇H₃₁F₄N₃O₄ についての計算値: 537.55, 実測値 [M + H] 538.3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) 7.99(br. s., 1H), 7.24(ddd, J=12.0, 9.3, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.04(m, 2H), 7.02-6.93(m, 3H), 4.47-4.38(m, 1H), 4.18(td, J=10.0, 4.1 Hz, 1H), 4.04(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.78-3.65(m, 2H), 3.62(dd, J=12.4, 4.1 Hz, 1H), 3.42(td, J=11.8, 4.4 Hz, 1H), 3.37-3.27(m, 1H), 2.83(br. s., 1H), 2.73(dd, J=16.5, 3.0 Hz, 1H), 2.54-2.38(m, 2H), 2.36-2.28(m, 1H), 1.37(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.11(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法): RT = 13.3 分, HI: 97%. hGPR40 EC₅₀ = 154 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 11 nM. 急性経口ブドウ糖負荷: -52% @ 0.3 mg/kg (2つの実験の平均).

【0269】

実施例 30

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3S, 4S) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【化 67】



実施例 30 (オフホワイトの固体, 26.8 mg) を、実施例 25 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: C₂₇H₃₁F₄N₃O₄ についての計算値: 537.55, 実測値 [M + H] 538.3. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) 7.09-7.03(m, 2H), 6.97-6.90(m, 3H), 6.53(dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.43(dt, J=8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.46-4.38(m, 1H), 3.98(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.92(td, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.43-3.36(m, 2H), 3.36-3.29(m, 1H), 2.87-2.77(m, 1H), 2.72(dd, J=16.4, 3.2 Hz, 1H), 2.58(dd, J=12.1, 9.9 Hz, 1H), 2.48(dd, J=16.4, 9.5 Hz, 1H), 2.20-2.11(m, 1H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.74-1.63(m, 1H), 1.36-1.31(m, 3H), 1.30(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法): 13.3 分, HI: 97%. hGPR40

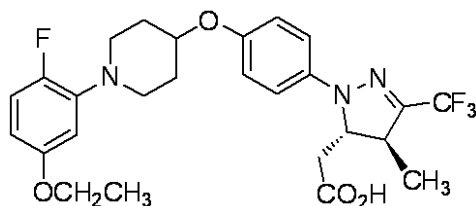
$EC_{50} = 1200 \text{ nM}$.

【0270】

実施例 32

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化68】



10

32A. 2 - ブロモ - 4 - エトキシ - 1 - フルオロベンゼン :

3 - ブロモ - 4 - フルオロフェノール (2 g, 10.47 mmol)、炭酸カリウム (1.74 g, 12.57 mmol) およびブロモエタン (4 mL, 52.4 mmol) およびアセトニトリル (10.5 mL) の混合液を、60 で終夜加熱した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) を、反応混合液にゆっくりと加えた。該混合液を、EtOAc (2x50 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、水およびブライン (100 mL) で洗浄して (100 mL)、乾燥させて (Na₂SO₄)、濾過して、濃縮して、2 - ブロモ - 4 - エトキシ - 1 - フルオロベンゼン (透明な油状物, 1.9 g, 8.67 mmol, 83% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.05(dt, J=6.1, 3.4 Hz, 1H), 7.03-6.98(m, 1H), 6.82-6.76(m, 1H), 3.98(q, J=7.0 Hz, 2H), 1.40(t, J=7.0 Hz, 3H).

20

【0271】

32B. 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オール :

THF (4.5 mL) 中のピペリジン - 4 - オール (460 mg, 4.5 mmol)、2 - ブロモ - 4 - エトキシ - 1 - フルオロベンゼン (495 mg, 2.26 mmol) および Sphos pre. cat. (15 mg, 0.023 mmol) の混合液を、アルゴンでパージして、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (9.0 mL, 9.04 mmol) を加えた。反応混合液を、70 で2.5時間加熱した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を、該反応混合液にゆっくりと加えた。該混合液を、EtOAc (2x10 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オール (黄色の油状物, 254 mg, 1.051 mmol, 46.5% 収率) を得た。LC-MS 分析. C₁₃H₁₈FN₂O₂ についての計算値 239.13, 実測値 [M+H] 240.2.

30

【0272】

実施例 32 を、実施例 1 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析. C₂₆H₂₉F₄N₃O₄ についての計算値 523.52, 実測値 [M+H] 524.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 8.00(dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1H), 7.29(dd, J=12.2, 9.2 Hz, 1H), 7.14-7.08(m, 2H), 7.06-6.98(m, 3H), 4.70(br. s., 1H), 4.51-4.40(m, 1H), 4.08(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.91(t, J=9.9 Hz, 2H), 3.65-3.50(m, 2H), 3.44-3.29(m, 1H), 2.76(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.62(br. s., 2H), 2.56-2.48(m, 1H), 2.38-2.23(m, 2H), 1.40(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33(d, J=7.3 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 10% で溶媒 B 開始) : RT = 11.8 分, HI : 100%. hGPR40 EC₅₀ = 217 nM.

40

【0273】

実施例 33 および実施例 35 ~ 実施例 56 を、実施例 32 についての方法に従って製造した。

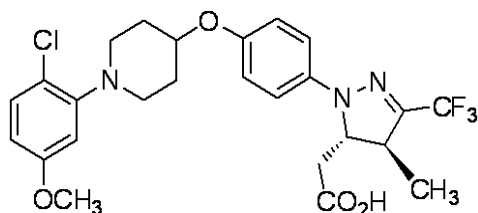
50

【 0 2 7 4 】

実施例 3 3

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 6 9 】



10

実施例 3 3 (1 . 2 mg) : L C - M S 分析 . $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O_4$ についての計算値 525.95 , 実測値 [M + H] 526.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.24(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.13-7.04(m, 2H), 6.94(d, J=8.9 Hz, 2H), 6.66(d, J=3.0 Hz, 1H), 6.54(dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.51-4.37(m, 3H), 3.79(s, 3H), 3.31-3.18(m, 3H), 2.98-2.90(m, 2H), 2.82-2.70(m, 1H), 2.34-2.20(m, 1H), 2.18-2.07(m, 2H), 2.04-1.85(m, 2H), 1.32(d, J=7.4 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 2.4 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 103 nM.

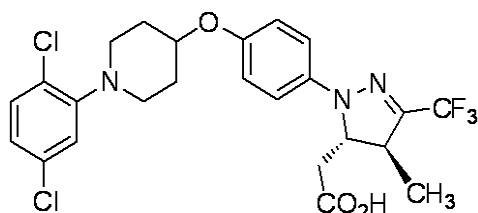
20

【 0 2 7 5 】

実施例 3 5

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 7 0 】



30

実施例 3 5 (2.2 mg) : L C - M S 分析 . $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ についての計算値 530.37 , 実測値 [M + H] 530.0 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.29(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14-7.05(m, 3H), 7.01-6.92(m, 3H), 4.48-4.38(m, 3H), 3.31-3.20(m, 2H), 2.95(ddd, J=11.5, 8.1, 3.2 Hz, 2H), 2.77(dd, J=15.9, 3.0 Hz, 1H), 2.33(dd, J=15.9, 10.9 Hz, 1H), 2.18-2.07(m, 2H), 2.03-1.93(m, 2H), 1.33(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 2.7 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 254 nM.

40

【 0 2 7 6 】

実施例 3 6

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

Cc1ccc(N2CCOC(c3ccc(N4C(=C(C)C(=O)O)N4C(F)(F)F)cc3)CC2)c(F)c1

10

实施例 37

20

Clc1ccc(cc1)N2CCCCC2Oc3ccc(cc3)N4C(=C(C(=O)O)C(C)C4=NC(F)(F)F

30

实施例 38

40

COc1cc2c(cc1)nc(C(F)(F)F)c2n1ccc(Oc3ccc(F)c(F)c3)cc1

50

実施例 38 (2.8 mg) : LC - MS 分析 . $C_{24}H_{24}F_5N_3O_3$ についての計算値 497.46 , 実測値 [M + H] 498.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.09(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.01-6.90(m, 3H), 6.73(ddd, J=10.3, 7.1, 3.0 Hz, 1H), 6.66-6.57(m, 1H), 4.49-4.37(m, 3H), 3.28-3.19(m, 2H), 3.04-2.95(m, 2H), 2.76(dd, J=15.4, 3.0 Hz, 1H), 2.29(dd, J=15.6, 10.7 Hz, 1H), 2.21-2.10(m, 2H), 2.02-1.84(m, 2H), 1.32(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC/MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 2.4 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 475 nM .

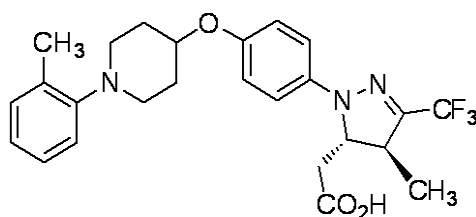
【 0279 】

10

実施例 39

2 - ((4S, 5S) - 4 - メチル - 1 - (4 - ((1 - (o - トリル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 74 】



20

実施例 39 (8.6 mg) : LC - MS 分析 . $C_{25}H_{28}F_3N_3O_3$ についての計算値 475.51 , 実測値 [M + H] 476.2 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.19-7.12(m, 2H), 7.10-7.03(m, 3H), 6.98-6.92(m, 3H), 4.46-4.35(m, 2H), 3.31-3.21(m, 2H), 3.18-3.10(m, 2H), 2.85-2.72(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.16-2.09(m, 2H), 2.00-1.88(m, 2H), 1.33(d, J=7.4 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC/MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 1.8 分 , HI : 96 % . hGPR40 EC₅₀ = 498 nM .

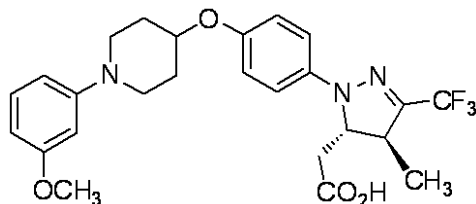
【 0280 】

30

実施例 40

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 75 】



40

実施例 40 (1.2 mg) : LC - MS 分析 . $C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$ についての計算値 491.51 , 実測値 [M + H] 492.2 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.16(t, J=8.2 Hz, 1H), 7.09(d, J=8.9 Hz, 2H), 6.97-6.88(m, 2H), 6.61(dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.53(t, J=2.2 Hz, 1H), 6.44(dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 4.48-4.37(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.59-3.46(m, 2H), 3.25(d, J=4.0 Hz, 1H), 3.14-3.04(m, 2H), 2.76(dd, J=15.9, 3.0 Hz, 1H), 2.26(dd, J=15.4, 10.9 Hz, 1H), 2.15-2.05(m, 2H), 1.97-1.84(m, 2H), 1.32(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC/MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 1.7 分 , HI : 97 % . hGPR40 EC₅₀

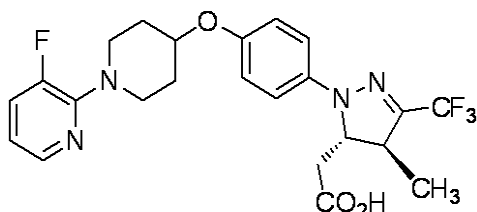
50

$50 = 620 \text{ nM}$. $hGPR40 \text{ IP1 } EC_{50} = 107 \text{ nM}$.

【0281】

実施例 4 1

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸
【化 7 6】



10

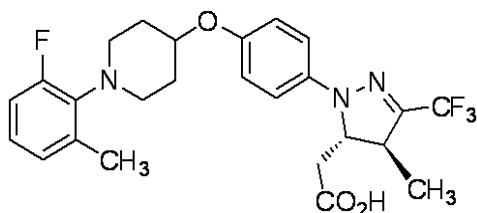
実施例 4 1 (5.6 mg) : LC - MS 分析 . $C_{23}H_{24}F_4N_4O_3$ についての計算値 480.46 , 実測値 [M + H] 481.1 . $^1H \text{ NMR}$ (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.96-7.93(m, 1H), 7.32(ddd, J=13.4, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.14-7.05(m, 2H), 7.00-6.89(m, 2H), 6.82(ddd, J=7.9, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 4.53-4.39(m, 3H), 3.88-3.72(m, 2H), 3.32-3.21(m, 2H), 2.77(dd, J=15.9, 2.5 Hz, 1H), 2.32(dd, J=15.6, 10.7 Hz, 1H), 2.10(ddd, J=9.8, 6.8, 3.7 Hz, 2H), 1.89(dt, J=12.9, 4.0 Hz, 2H), 1.33(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 1.9 分 , HI : 100 % . $hGPR40 \text{ } EC_{50} = 628 \text{ nM}$.

20

【0282】

実施例 4 2

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸
【化 7 7】



30

実施例 4 2 (1.2 mg) : LC - MS 分析 . $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3$ についての計算値 493.50 , 実測値 [M + H] 494.1 . $^1H \text{ NMR}$ (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.07(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.00-6.93(m, 4H), 6.89-6.79(m, 1H), 4.46-4.32(m, 2H), 3.29-3.03(m, 5H), 2.78(dd, J=16.1, 2.7 Hz, 1H), 2.41-2.36(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.08(br. s., 2H), 1.85(d, J=7.4 Hz, 2H), 1.34(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 2.6 分 , HI : 100 % . $hGPR40 \text{ } EC_{50} = 796 \text{ nM}$.

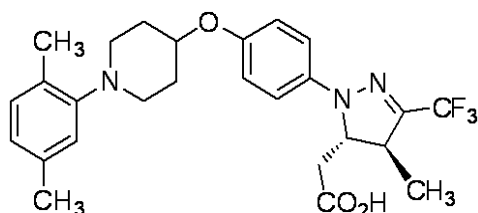
40

【0283】

実施例 4 3

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【化 78】



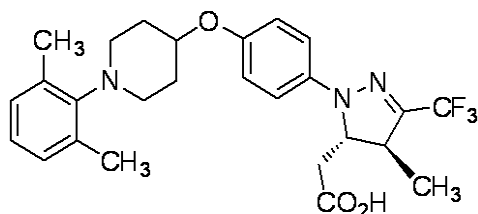
実施例 43 (8.3 mg) : LC-MS 分析 . $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ についての計算
 値 489.54 , 実測値 [M+H] 490.2 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 M
 eOD : CDCl₃) ppm 7.12-7.06(m, 2H), 7.04(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.97-6.93(m,
 2H), 6.87(s, 1H), 6.77(d, J=7.4 Hz, 1H), 4.46-4.34(m, 2H), 3.24(dd, J=5.4, 4.0
 Hz, 1H), 3.17-3.09(m, 2H), 2.85-2.73(m, 3H), 2.33(dd, J=16.1, 10.7 Hz, 1H), 2.29
 (s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.12(dd, J=11.9, 3.0 Hz, 2H), 1.96-1.87(m, 2H), 1.33(d, J=
 6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC/MS 分析法, 0% で溶媒 B 開始) : RT = 1.9 分 ,
 HI : 98% . hGPR40 EC₅₀ = 1074 nM .

【0284】

実施例 44

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピペリジン - 4
 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒ
 ドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【化 79】



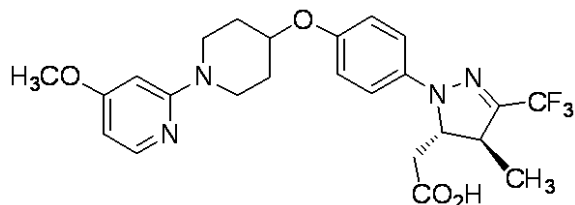
実施例 44 (5.7 mg) : LC-MS 分析 . $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ についての計算
 値 489.54 , 実測値 [M+H] 490.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 M
 eOD : CDCl₃) ppm 7.12-7.06(m, 2H), 7.03-6.88(m, 5H), 4.45-4.31(m, 3H),
 3.28-3.08(m, 5H), 2.78(dd, J=16.3, 3.0 Hz, 1H), 2.34(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.08(
 dt, J=8.2, 3.8 Hz, 2H), 1.85(dtd, J=12.7, 8.8, 4.0 Hz, 2H), 1.33(d, J=6.9 Hz, 3H)
) . 分析 HPLC (LC/MS 分析法, 0% で溶媒 B 開始) : RT = 2.5 分 , HI : 99
 % . hGPR40 EC₅₀ = 1338 nM .

【0285】

実施例 45

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペリ
 ジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 ,
 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【化 80】



実施例 45 (4.2 mg) : LC-MS 分析 . $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4$ についての計算
 値 492.50 , 実測値 [M+H] 493.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 M

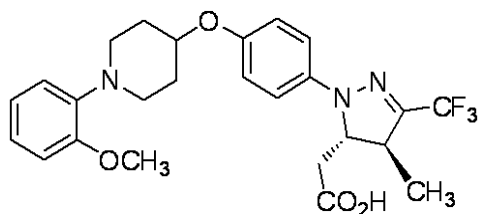
e O D : C D C l₃) ppm 7.91(d, J=5.9 Hz, 1H), 7.14-7.04(m, 2H), 6.97-6.90(m, 2H), 6.31(dd, J=5.9, 2.0 Hz, 1H), 6.24(d, J=2.0 Hz, 1H), 4.48(tt, J=7.4, 3.5 Hz, 1H), 4.42(d, J=10.4 Hz, 1H), 3.84(s, 4H), 3.88-3.81(m, 1H), 3.47-3.37(m, 2H), 3.24(dd, J=5.4, 4.0 Hz, 1H), 2.77(dd, J=15.9, 3.0 Hz, 1H), 2.32(dd, J=15.6, 10.7 Hz, 1H), 2.10-1.98(m, 2H), 1.93-1.79(m, 2H), 1.33(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 H P L C (L C / M S 分析法, 0 %で溶媒 B 開始) : R T = 1.6 分, H I : 100 %. h G P R 40 E C₅₀ = 1523 nM.

【 0 2 8 6 】

実施例 4 6

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 8 1 】



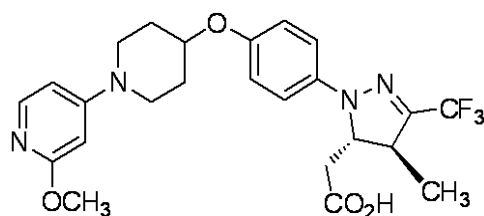
実施例 4 6 (3.6 mg) : L C - M S 分析 . C₂₅H₂₈F₃N₃O₄ についての計算値 491.51 , 実測値 [M + H] 492.1 . ¹H N M R (500 M H z , 1 : 1 M e O D : C D C l₃) ppm 7.10-7.06(m, 2H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.96-6.89(m, 4H), 4.49-4.34(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.32-3.20(m, 2H), 2.95-2.88(m, 3H), 2.77(dd, J=15.9, 3.0 Hz, 1H), 2.30(dd, J=15.6, 10.7 Hz, 1H), 2.17-2.08(m, 2H), 1.97(dt, J=12.9, 4.0 Hz, 2H), 1.32(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 H P L C (L C / M S 分析法, 0 %で溶媒 B 開始) : R T = 1.6 分, H I : 99 %. h G P R 40 E C₅₀ = 1697 nM.

【 0 2 8 7 】

実施例 4 7

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 8 2 】



実施例 4 7 (4.8 mg) : L C - M S 分析 . C₂₄H₂₇F₃N₄O₄ についての計算値 492.50 , 実測値 [M + H] 493.1 . ¹H N M R (500 M H z , 1 : 1 M e O D : C D C l₃) ppm 7.76(d, J=6.4 Hz, 1H), 7.13-7.03(m, 2H), 6.98-6.88(m, 2H), 6.52(dd, J=6.4, 2.0 Hz, 1H), 6.14(d, J=2.5 Hz, 1H), 4.51(tt, J=6.9, 3.5 Hz, 1H), 4.42(d, J=10.4 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72-3.64(m, 2H), 3.37(td, J=8.7, 4.0 Hz, 2H), 3.25(dd, J=5.9, 4.0 Hz, 1H), 2.76(dd, J=15.9, 2.5 Hz, 1H), 2.32(dd, J=15.9, 10.4 Hz, 1H), 2.09-1.98(m, 2H), 1.92-1.77(m, 2H), 1.33(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 H P L C (L C / M S 分析法, 0 %で溶媒 B 開始) : R T = 1.6 分, H I : 99 %. h G P R 40 E C₅₀ = 1910 nM.

【 0 2 8 8 】

実施例 4 8

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 -

10

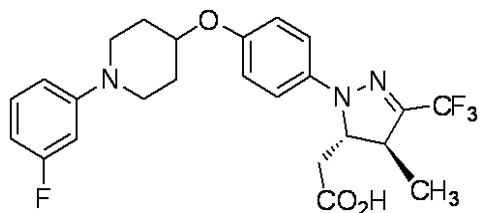
20

30

40

50

イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ
ロ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸
【化83】

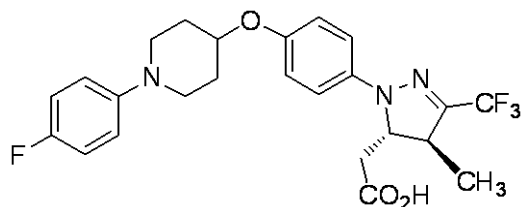


実施例48(7.4 mg): LC-MS分析. $C_{24}H_{25}F_4N_3O_3$ についての計算
値 479.47, 実測値 $[M+H]$ 480.1. 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:
CDCl₃) ppm 7.23-7.16(m, 1H), 7.10-7.05(m, 2H), 7.00-6.90(m, 2H),
6.74(dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.65(dt, J=12.6, 2.1 Hz, 1H), 6.50(td, J=8.1, 2.2
Hz, 1H), 4.49-4.36(m, 2H), 3.59-3.45(m, 2H), 3.24(dd, J=5.4, 4.0 Hz, 1H), 3.12(d
dd, J=12.4, 8.4, 3.5 Hz, 2H), 2.77(dd, J=15.9, 3.0 Hz, 1H), 2.34(dd, J=15.9, 10.
4 Hz, 1H), 2.14-2.02(m, 2H), 1.95-1.81(m, 2H), 1.33(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC/MS
分析法, 0%で溶媒B開始): RT = 2.1分, HI: 93%. hGPR40 EC₅₀ = 2272 nM.

【0289】

実施例49

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ
ロ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸
【化84】

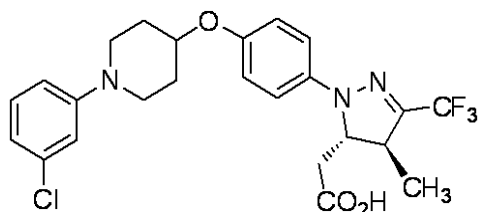


実施例49(1.8 mg): LC-MS分析. $C_{24}H_{25}F_4N_3O_3$ についての計算
値 479.47, 実測値 $[M+H]$ 480.2. 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:
CDCl₃) ppm 7.11-7.04(m, 2H), 7.01-6.88(m, 6H), 4.45-4.34(m, 2H),
3.44-3.36(m, 2H), 3.24(dd, J=5.4, 4.0 Hz, 1H), 3.06-2.99(m, 2H), 2.77(dd, J=15.
9, 2.5 Hz, 1H), 2.33(dd, J=15.9, 10.4 Hz, 1H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.97-1.88(m, 2H),
1.33(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC/MS分析法, 0%で溶媒B開始): RT = 1.7分,
HI: 98%. hGPR40 EC₅₀ = 2646 nM.

【0290】

実施例50

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ
ロ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸
【化85】



10

20

30

40

50

実施例 50 (7.4 mg) : LC - MS 分析 . $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ についての計算値 495.93 , 実測値 [M + H] 496.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.17(t, J=8.2 Hz, 1H), 7.08(d, J=8.9 Hz, 2H), 6.97-6.91(m, 3H), 6.87(dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.78(dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.48-4.39(m, 2H), 3.58-3.45(m, 2H), 3.25(dd, J=5.4, 4.0 Hz, 1H), 3.12(ddd, J=12.4, 8.4, 3.5 Hz, 2H), 2.77(dd, J=15.9, 3.0 Hz, 1H), 2.34(dd, J=16.1, 10.7 Hz, 1H), 2.17-2.04(m, 2H), 1.97-1.84(m, 2H), 1.33(d, J=7.4 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 2.2 分 , HI : 97 % . hGPR40 EC₅₀ = 2839 nM .

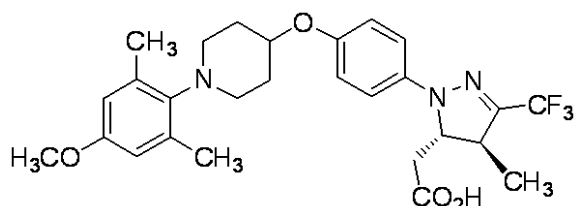
10

【 0291 】

実施例 51

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (4 - メトキシ - 2, 6 - ジメチルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 86 】



20

実施例 51 (0.9 mg) : LC - MS 分析 . $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$ についての計算値 519.56 , 実測値 [M + H] 520.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.10-7.04(m, 2H), 6.99-6.93(m, 2H), 6.60-6.48(m, 2H), 4.46-4.32(m, 2H), 3.76-3.72(m, 3H), 3.28-3.07(m, 5H), 2.78(dd, J=16.3, 3.0 Hz, 1H), 2.41-2.36(m, 1H), 2.36-2.33(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.08(br. s., 3H), 1.87(br. s., 2H), 1.34(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 2.3 分 , HI : 97 % . hGPR40 EC₅₀ = 3063 nM .

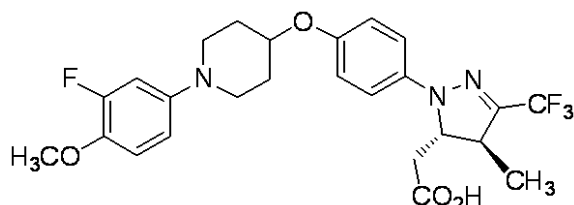
【 0292 】

30

実施例 52

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 87 】



40

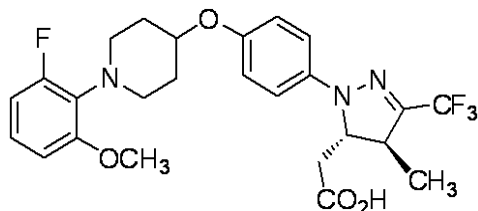
実施例 52 (4.4 mg) : LC - MS 分析 . $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ についての計算値 509.50 , 実測値 [M + H] 510.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.07(d, J=8.9 Hz, 2H), 6.97-6.91(m, 3H), 6.79(dd, J=14.1, 2.7 Hz, 1H), 6.71(ddd, J=8.8, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45-4.37(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.41-3.35(m, 2H), 3.23(d, J=3.5 Hz, 1H), 3.05-2.97(m, 2H), 2.77(dd, J=16.1, 2.7 Hz, 1H), 2.33(dd, J=15.9, 10.4 Hz, 1H), 2.14-2.05(m, 2H), 1.97-1.86(m, 2H), 1.33(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 1.7 分 , HI : 97 % . hGPR40 EC₅₀ = 3621 nM .

【 0293 】

50

実施例 5 4

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸
【化 8 8】



10

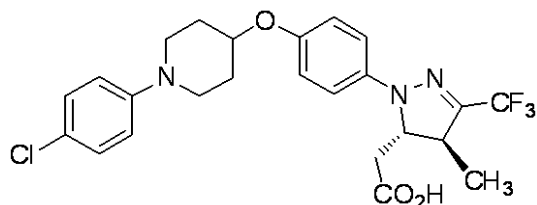
実施例 5 4 (0.5 mg) : L C - M S 分析 . $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ についての計算値 509.50 , 実測値 [M + H] 510.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.11(d, J=8.9 Hz, 2H), 6.98(td, J=8.3, 6.2 Hz, 1H), 6.93(d, J=8.9 Hz, 2H), 6.73-6.61(m, 2H), 4.44(d, J=10.4 Hz, 1H), 4.37-4.28(m, 3H), 3.86(s, 3H), 3.31-3.18(m, 2H), 3.14-3.08(m, 2H), 2.74(d, J=12.4 Hz, 1H), 2.24-2.13(m, 1H), 2.06(d, J=12.9 Hz, 2H), 1.92-1.81(m, 2H), 1.31(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 1.8 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 5896 nM .

【 0 2 9 4 】

20

実施例 5 6

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸
【化 8 9】



30

実施例 5 6 (9 mg) . L C - M S 分析 . $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ についての計算値 495.93 , 実測値 [M + H] 496.1 . 1H NMR (500 MHz , 1 : 1 MeOD : CDCl₃) ppm 7.19(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.07(d, J=9.4 Hz, 2H), 6.99-6.89(m, 4H), 4.42(dt, J=7.3, 3.5 Hz, 2H), 3.50-3.41(m, 2H), 3.24(dd, J=5.4, 4.0 Hz, 1H), 3.08(ddd, J=12.3, 8.5, 3.5 Hz, 2H), 2.77(dd, J=16.3, 3.0 Hz, 1H), 2.34(dd, J=15.9, 10.4 Hz, 1H), 2.17-2.02(m, 2H), 1.98-1.78(m, 2H), 1.33(d, J=6.9 Hz, 3H). 分析 HPLC (LC / MS 分析法 , 0 % で溶媒 B 開始) : RT = 1.9 分 , HI : 94 % . hGPR40 EC₅₀ = 6268 nM .

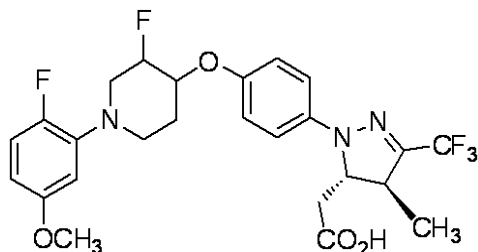
【 0 2 9 5 】

40

実施例 5 7

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((3 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl (異性体 1、2、3 および 4)

【化 9 0】



57A. ベンジル 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート :

D M F (4 mL) 中のベンジル 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (1. 27 g , 5. 44 mmol) の溶液に、クロロトリメチルシラン (0. 83 mL , 6. 53 mmol) 、に続いてトリエチルアミン (1. 52 mL , 10. 89 mmol) を加えた。得られる均一な混合物を、80 に昇温させて、16時間攪拌した。冷たい混合液を、ヘキサン (50 mL) で希釈して、飽和 N a H C O ₃ (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄して、次いで M g S O ₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、ベンジル 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (1. 5 g , 4. 91 mmol , 90 % 収率) を透明な油状物として得た。¹ H N M R (400 M H z , C D C l ₃) 7.22-7.08(m, 5H), 4.98-4.94(m, 2H), 4.60(br. s., 1H), 3.77(q, J =2.3 Hz, 2H), 3.42(t, J=5.6 Hz, 2H), 1.94(br. s., 2H), 0.04 -0.04(m, 9H).

【 0 2 9 6】

57B. ベンジル 3 - フルオロ - 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート :

アセトニトリル (31 mL) 中のベンジル 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (1. 52 g , 4. 98 mmol) の溶液に、室温で、SELECTFLUOR (登録商標) (2. 1 g , 6. 0 mmol) を、10分かけて滴加した。該混合液を、2時間攪拌して、次いで濃縮乾固させて、E t O A c およびブラインと間に分配した。水層を、E t O A c で抽出して、有機層を合わせて、ブラインで洗浄して、M g S O ₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、ベンジル 3 - フルオロ - 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (1. 2 g , 4. 78 mmol , 96 % 収率) を固体として得た。¹ H N M R (400 M H z , C D C l ₃) 7.51-7.30(m, 5H), 5.27-5.16(m, 2H), 4.97-4.70(m, 1H), 4.47(br. s., 1H), 4.33-4.18(m, 1H), 3.59-3.28(m, 2H), 2.72-2.41(m, 2H).

【 0 2 9 7】

57C. ベンジル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート :

M e O H (7 mL) 中のベンジル 3 - フルオロ - 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (880 mg , 3. 50 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (130 mg , 3. 50 mmol) をゆっくりと加えた。1時間後に、10 % K H S O ₄ (10 mL) を、反応混合液にゆっくりと加えた。該混合液を、E t O A c (2 x 30 mL) で抽出して、有機抽出物を合わせて、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、ベンジル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (870 mg , 3. 44 mmol , 98 % 収率) を得た。¹ H N M R (400 M H z , C D C l ₃) ppm 7.47-7.27(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.75-4.52(m, 1H), 4.07-3.68(m, 3H), 3.61-3.04(m, 2H), 2.22(d, J=5.0 Hz, 1H), 1.93-1.63(m, 2H).

【 0 2 9 8】

57D. ベンジル 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート :

D C M (1. 62 mL) およびトリエチルアミン (670 μ l , 4. 86 mmol) 中のベンジル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (410 mg , 1. 62 mmol) の溶液に、0 で t e r t - ブチルジメチルシリル トリフルオロメタン

スルホネート (390 μ l, 1.70 mmol) を加えた。1 時間後に、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) を、反応混合液にゆっくりと加えた。該混合液を、EtOAc (2x30 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (Na_2SO_4)、濾過して、濃縮して、ベンジル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (450 mg, 1.22 mmol, 76 % 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.36-7.20(m, 5H), 5.05(s, 2H), 4.43-4.22(m, 1H), 4.07-3.96(m, 1H), 3.88-3.62(m, 2H), 3.59-3.24(m, 2H), 1.75-1.50(m, 2H), 0.84(s, 9H), 0.02-0.05(m, 6H)。

【0299】

57E. 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン : 10

MeOH (12 mL) 中のベンジル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (440 mg, 1.20 mmol) および Pd/活性炭 (127 mg, 0.120 mmol) を、 H_2 で 30 分間バージして、 H_2 バルーン下において、室温で 1 時間攪拌した。該混合液を、CELTITE (登録商標) を通して濾過して、EtOAc (30 mL) および MeOH (30 mL) で洗浄して、濃縮して、4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン (270 mg, 1.16 mmol, 97 % 収率) を、透明な油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 4.50-4.27(m, 1H), 3.97-3.77(m, 1H), 3.19-3.05(m, 1H), 2.93(ddd, J=13.1, 6.3, 4.1 Hz, 1H), 2.82-2.65(m, 2H), 2.62-2.46(m, 1H), 1.73-1.50(m, 2H), 0.88(s, 9H), 0.00(d, J=3.8 Hz, 6H)。 20

【0300】

57F. 4 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン :

THF (1.7 mL) 中の 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン (194 mg, 0.83 mmol)、4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (185 mg, 0.83 mmol) および Sphos pre.cat. (6 mg, 8 μ mol) の混合液を、アルゴンでバージして、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 mL, 1.0 mmol) を加えた。反応混合液を、70 で 2 時間加熱した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) を、この反応混合液にゆっくりと加えた。該混合液を、EtOAc で抽出して (2x10 mL)、有機性抽出物を合わせて、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄して、乾燥させて (Na_2SO_4)、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、4 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (182 mg, 0.49 mmol, 58 % 収率) を得た。LC - MS 分析. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{Si}$ についての計算値 374.16, 実測値 [M + H] 374.9。 30

【0301】

57G. 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - オール :

THF (1.0 mL) 中の 4 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (192 mg, 0.51 mmol) の混合液に、TBAF (0.6 mL, 0.61 mmol) を加えた。反応液を、23 で 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) を、この反応混合液にゆっくりと加えた。該混合液を、EtOAc (2x10 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄して、乾燥させて (Na_2SO_4)、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - オール (110 mg, 0.42 mmol, 82 % 収率) を白色の泡沫状物として得た。LC - MS 分析. $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ についての計算値 260.07, 実測値 [M + H] 261.0。 40 50

【 0 3 0 2 】

5 7 H . 3 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート :

D C M (6 0 0 μ l) 中の 3 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール (7 4 mg , 0 . 3 0 mmol) 、 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニル クロリド (2 9 0 mg , 1 . 5 2 mmol) および N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (4 mg , 0 . 0 3 mmol) の溶液に、ピリジン (2 4 5 μ l , 3 . 0 4 mmol) を滴加した。反応混合液を、室温で 2 0 時間攪拌した。該反応混合液を、E t O A c で希釈して、有機層を H₂O およびブラインで順に洗浄した。有機層を乾燥させて、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、3 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (ワックス様固体 , 7 4 mg , 0 . 1 9 mmol , 6 1 % 収率) を得た。L C - M S 分析 . C₁₉H₂₁F₂NO₄S についての計算値 3 9 7 . 1 2 , 実測値 [M + H] 3 9 8 . 0 .

10

【 0 3 0 3 】

5 7 I . メチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((3 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート :

D M F (0 . 4 8 mL) 中の 3 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (9 6 mg , 0 . 2 4 mmol) 、メチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1 J , 8 0 mg , 0 . 2 5 mmol) および炭酸セシウム (1 6 0 mg , 0 . 4 8 mmol) 溶液を、6 0 で 4 8 時間加熱した。該反応混合液を、E t O A c (1 0 mL) で希釈して、有機層を、水 (1 0 mL) およびブライン (1 0 mL) で 3 回洗浄した。有機層を、乾燥させて (N a₂S O₄) 、濾過して、濃縮した。クロマトグラフィーおよび R P - 分取 H P L C による精製により、ジアステレオマー混合物を得た。該ジアステレオマーを、キラル分取 S F C により分割して、4 つの異性体を得た。

20

異性体 1 : L C - M S 分析 . C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ についての計算値 5 4 1 . 2 0 , 実測値 [M + H] 5 4 2 . 2 .

30

異性体 2 : L C - M S 分析 . C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ についての計算値 5 4 1 . 2 0 , 実測値 [M + H] 5 4 2 . 2 .

異性体 3 : L C - M S 分析 . C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ についての計算値 5 4 1 . 2 0 , 実測値 [M + H] 5 4 2 . 2 .

異性体 3 : L C - M S 分析 . C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ についての計算値 5 4 1 . 2 0 , 実測値 [M + H] 5 4 2 . 2 .

【 0 3 0 4 】

実施例 5 7 の 4 つの異性体を、実施例 1 についての方法に従って製造した。

【 0 3 0 5 】

実施例 5 7 (異性体 1 , 黄色の固体 , 0 . 9 mg) : L C - M S 分析 . C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ についての計算値 5 2 7 . 4 9 , 実測値 [M + H] 5 2 8 . 1 . ¹H N M R (4 0 0 M H z , C D₃C N) ppm 7.13-7.09(m, 3H), 7.08-7.01(m, 2H), 6.95(dd, J=7.2, 3.1 Hz, 1H), 6.68(dt, J=9.0, 3.3 Hz, 1H), 5.04-4.84(m, 1H), 4.58-4.42(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.79-3.68(m, 1H), 3.53-3.43(m, 2H), 3.40-3.25(m, 2H), 3.13(ddd, J=12.3, 9.3, 3.0 Hz, 1H), 2.76(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.53(dd, J=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.35(dd, J=8.9, 4.1 Hz, 1H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H). 分析 H P L C (直交法 , 3 0 % で溶媒 B 開始) : R T = 1 1 . 5 分 , H I : 9 9 % . h G P R 4 0 E C₅₀ = 2 9 2 n M .

40

【 0 3 0 6 】

実施例 5 7 (異性体 2 , 黄色の固体 , 1 . 2 mg) : L C - M S 分析 . C₂₅H₂₆F₅

50

N_3O_4 についての計算値 527.49, 実測値 [M+H] 528.1. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.14-7.07(m, 3H), 7.07-7.02(m, 2H), 6.99(dd, J=7.2, 2.9 Hz, 1H), 6.69(dt, J=9.0, 3.2 Hz, 1H), 5.06-4.87(m, 1H), 4.58-4.42(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.78-3.70(m, 1H), 3.53-3.45(m, 1H), 3.42-3.26(m, 2H), 3.15(ddd, J=12.3, 9.4, 3.4 Hz, 1H), 2.76(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.52(dd, J=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.41-2.31(m, 1H), 2.08-2.01(m, 1H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 30%で溶媒 B 開始): RT = 11.4 分, HI: 99%. hGPR40 EC₅₀ = 119 nM.

【0307】

実施例 57 (異性体 3, 黄色の固体, 0.9 mg): LC-MS 分析. $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$ についての計算値 527.49, 実測値 [M+H] 528.1. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.18-7.00(m, 6H), 6.78-6.69(m, 1H), 5.11-4.91(m, 1H), 4.61-4.50(m, 1H), 4.50-4.42(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.80-3.72(m, 1H), 3.58-3.48(m, 1H), 3.36(dt, J=12.2, 7.6 Hz, 2H), 3.21(ddd, J=12.3, 9.3, 3.3 Hz, 2H), 2.76(dd, J=16.6, 3.3 Hz, 1H), 2.53(dd, J=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.39(dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.18-2.04(m, 1H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 30%で溶媒 B 開始): RT = 11.6 分, HI: 100%. hGPR40 EC₅₀ = 716 nM.

【0308】

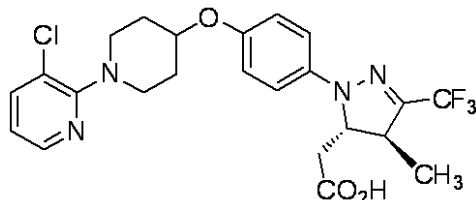
実施例 57 (異性体 4, 黄色の固体, 1.2 mg): LC-MS 分析. $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$ についての計算値 527.49, 実測値 [M+H] 528.0. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.26-7.20(m, 1H), 7.19-7.15(m, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 7.08-7.02(m, 2H), 6.83-6.75(m, 1H), 5.16-4.96(m, 1H), 4.62-4.53(m, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.89-3.74(m, 1H), 3.63-3.53(m, 1H), 3.48-3.22(m, 4H), 2.76(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.53(dd, J=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.42(td, J=9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.20-2.07(m, 1H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 30%で溶媒 B 開始): RT = 11.4 分, HI: 97%. hGPR40 EC₅₀ = 66 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 11 nM.

【0309】

実施例 58

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化91】



58A. メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート:

THF (118 μ l) 中のトリフェニルホスフィン (43 mg, 0.16 mmol) および (E) - ジエチル ジアゼン - 1, 2 - ジカルボキシレート (22 μ l, 0.14 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (37 mg, 0.12 mmol) に続いて、実施例 32 についての方法に従って合成した 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オール (25 mg, 0.12 mmol) を加えた。該反応混合液を、50 で 30 分間攪拌した。溶媒を、エバポレートして、残留物を精製した。クロマトグラフィーによる精製により、メチ

10

20

30

40

50

ル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (54 mg , 0.11 mmol , 90 % 収率) を得た。LC - MS 分析 . $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_3$ についての計算値 510.17 , 実測値 [M + H] 511.1 .

【 0310 】

実施例 58 (黄色の油状物 , 9.5 mg) を、実施例 32 についての方法に従って製造した。LC - MS 分析 . $C_{23}H_{24}ClF_3N_4O_3$ についての計算値 496.15 , 実測値 [M + H] 497.0 . 1H NMR (400 MHz , CD_3CN) ppm 8.26-8.10 (m, 2H) , 7.19(dd, J=7.8, 6.3 Hz, 1H) , 7.10(d, J=9.0 Hz, 2H) , 7.04-6.94(m, 2H) , 4.63(dt, J=6.8, 3.4 Hz, 1H) , 4.51-4.39(m, 1H) , 4.01-3.85(m, 2H) , 3.81-3.58(m, 2H) , 3.35(dd, J=5.5, 4.5 Hz, 1H) , 2.76(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H) , 2.52(dd, J=16.3, 9.5 Hz, 1H) , 2.26-2.11(m, 2H) , 2.08-2.01(m, 2H) , 1.32(d, J=7.0 Hz, 3H) . 分析 HPLC (直交法 , 30 % で溶媒 B 開始) : RT = 12.4 分 , HI : 99 % . hGPR40 EC_{50} = 293 nM .

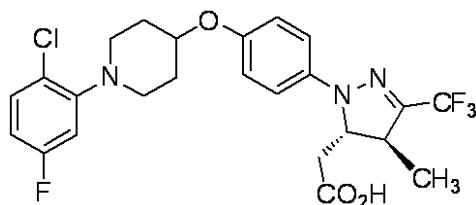
【 0311 】

実施例 59 ~ 実施例 64 を、実施例 58 についての方法に従って製造した。

実施例 59

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl

【 化 92 】



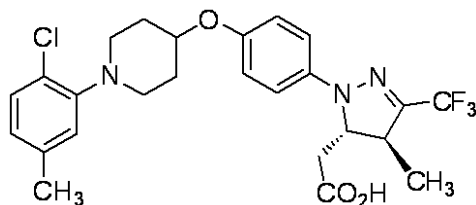
実施例 59 (白色の泡沫状物 , 7 mg) : LC - MS 分析 . $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ についての計算値 513.14 , 実測値 [M + H] 514.0 . 1H NMR (400 MHz , CD_3CN) ppm 7.85(br. s. , 1H) , 7.57(dd, J=8.9, 5.6 Hz, 1H) , 7.18-7.08(m, 3H) , 7.05-6.99(m, 2H) , 4.64(br. s. , 1H) , 4.50-4.41(m, 1H) , 3.85(br. s. , 2H) , 3.46-3.28(m, 3H) , 2.75(dd, J=16.6, 2.5 Hz, 1H) , 2.62-2.39(m, 3H) , 2.16(d, J=9.3 Hz, 2H) , 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H) . 分析 HPLC (直交法 , 50 % で溶媒 B 開始) : RT = 10.2 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC_{50} = 361 nM .

【 0312 】

実施例 60

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - クロロ - 5 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl

【 化 93 】



実施例 60 (透明な油状物 , 6 mg) : LC - MS 分析 . $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O$

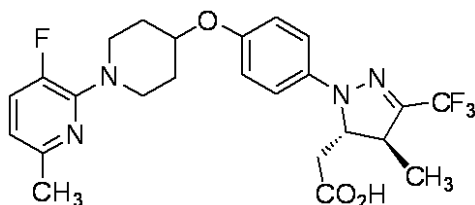
3 についての計算値 509.17, 実測値 [M+H] 510.0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) ppm 8.21(br. s., 1H), 7.52(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.16-7.10(m, 2H), 7.08-7.02(m, 2H), 4.74(br. s., 1H), 4.51-4.41(m, 1H), 4.15(br. s., 2H), 3.63(br. s., 2H), 3.42-3.31(m, 1H), 2.81-2.65(m, 3H), 2.53(dd, J=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.32(d, J=13.3 Hz, 2H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 30%で溶媒 B 開始): RT = 11.7 分, HI: 99%. hGPR40 EC₅₀ = 364 nM.

【0313】

実施例 61

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化94】



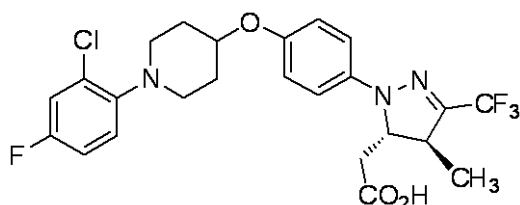
実施例 61 (黄色の固体, 35 mg): LC-MS 分析. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ についての計算値 494.19, 実測値 [M+H] 495.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.71(dd, J=13.1, 8.3 Hz, 1H), 7.14-7.06(m, 2H), 7.02-6.93(m, 2H), 6.80(dd, J=8.2, 3.4 Hz, 1H), 4.67-4.55(m, 1H), 4.49-4.40(m, 1H), 4.08-3.94(m, 2H), 3.84-3.68(m, 2H), 3.46-3.29(m, 1H), 2.76(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.69(s, 3H), 2.51(dd, J=16.3, 9.5 Hz, 1H), 2.27-2.11(m, 2H), 2.02-1.83(m, 2H), 1.32(d, J=7.0 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 30%で溶媒 B 開始): RT = 7.6 分, HI: 99%. hGPR40 EC₅₀ = 366 nM.

【0314】

実施例 62

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化95】



実施例 62 (白色の泡沫状物, 3 mg): LC-MS 分析. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$ についての計算値 513.14, 実測値 [M+H] 514.0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) ppm 8.08(d, J=4.5 Hz, 1H), 7.42-7.36(m, 1H), 7.30(dd, J=12.2, 8.9 Hz, 1H), 7.16-7.08(m, 2H), 7.05-6.98(m, 2H), 4.68-4.60(m, 1H), 4.50-4.42(m, 1H), 3.81-3.69(m, 2H), 3.46-3.32(m, 3H), 2.81-2.67(m, 1H), 2.58-2.42(m, 2H), 2.19(br. s., 1H), 1.98-1.92(m, 2H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法 (カラム 2), 50%で溶媒 B 開始): RT = 10.0 分, HI: 97%. hGPR40 EC₅₀ = 382 nM.

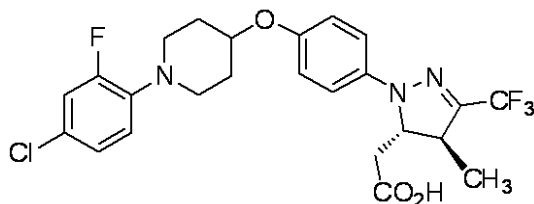
【0315】

実施例 63

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピペ

リジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, H C l

【化 9 6】



10

実施例 6 3 (白色の泡沫状物, 15 mg): LC - MS 分析. $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ についての計算値 513.14, 実測値 $[M+H]^+$ 514.0. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 8.42(dd, $J=6.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 1H), 7.38(dd, $J=12.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.16-7.09(m, 2H), 7.07-6.99(m, 2H), 4.75-4.66(m, 1H), 4.51-4.36(m, 1H), 3.97-3.82(m, 2H), 3.62-3.48(m, 2H), 3.44-3.28(m, 1H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.66-2.47(m, 3H), 2.36-2.22(m, 2H), 1.33(d, $J=7.0$ Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法 (カラム 2), 50% で溶媒 B 開始): RT = 6.8 分, HI: 99%. hGPR40 EC₅₀ = 398 nM.

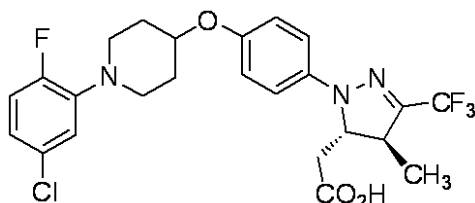
【0316】

実施例 6 4

20

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, H C l

【化 9 7】



30

実施例 6 4 (白色の泡沫状物, 9 mg): LC - MS 分析. $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ についての計算値 513.14, 実測値 $[M+H]^+$ 514.0. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.98(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60(dd, $J=9.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 7.15-7.09(m, 2H), 7.06-7.00(m, 2H), 4.73-4.63(m, 1H), 4.51-4.40(m, 1H), 4.04-3.90(m, 2H), 3.56-3.43(m, 2H), 3.41-3.30(m, 1H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.62-2.47(m, 3H), 2.31-2.18(m, 2H), 1.33(d, $J=7.3$ Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 50% で溶媒 B 開始): RT = 13.3 分, HI: 98%. hGPR40 EC₅₀ = 512 nM.

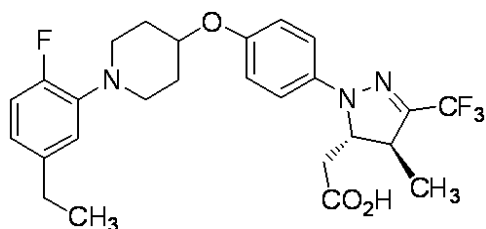
【0317】

40

実施例 6 5

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エチル - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, H C l

【化 9 8】



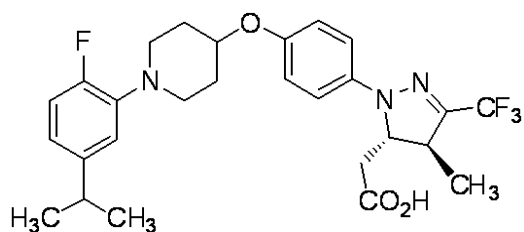
実施例 6 5 (灰色の固体 , 2 6 mg) を、実施例 3 2 についての方法に従って製造した。LC - MS 分析 . $C_{26}H_{29}F_4N_3O_3$ についての計算値 507.22 , 実測値 [M + H] 508.1 . 1H NMR (400 MHz , CD_3CN) ppm 8.23(dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.45-7.38(m, 1H), 7.30(dd, J=12.5, 8.5 Hz, 1H), 7.15-7.07(m, 2H), 7.06-6.99(m, 2H), 4.72(br. s., 1H), 4.51-4.41(m, 1H), 3.94(br. s., 2H), 3.61(br. s., 2H), 3.45-3.31(m, 1H), 2.81-2.61(m, 4H), 2.52(dd, J=16.4, 9.7 Hz, 2H), 2.33(br. s., 2H), 1.32(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.25(t, J=7.7 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法 , 10 % で溶媒 B 開始) : RT = 13.5 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 583 nM . hGPR40 IP1 EC₅₀ = 297 nM .

【 0 3 1 8 】

実施例 6 6

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロピルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl

【化 9 9】



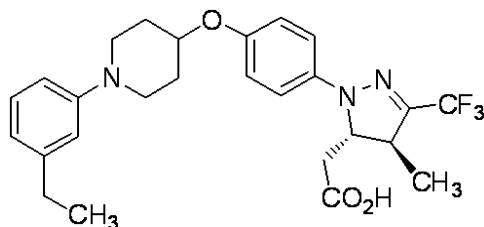
実施例 6 6 (灰色の固体 , 1 0 mg) を、実施例 3 2 についての方法に従って製造した。LC - MS 分析 . $C_{27}H_{31}F_4N_3O_3$ についての計算値 521.23 , 実測値 [M + H] 522.2 . 1H NMR (400 MHz , CD_3CN) ppm 8.29(dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.47-7.40(m, 1H), 7.30(dd, J=12.4, 8.7 Hz, 1H), 7.18-7.10(m, 2H), 7.07-7.00(m, 2H), 4.72(br. s., 1H), 4.53-4.40(m, 1H), 4.07-3.87(m, 2H), 3.59(d, J=11.3 Hz, 2H), 3.44-3.31(m, 1H), 3.07-2.94(m, 1H), 2.81-2.58(m, 3H), 2.52(dd, J=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.33(br. s., 2H), 1.33(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.27(d, J=7.0 Hz, 6H). 分析 HPLC (直交法 , 10 % で溶媒 B 開始) : RT = 13.9 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 600 nM .

【 0 3 1 9 】

実施例 7 1

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - エチルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl

【化 1 0 0】



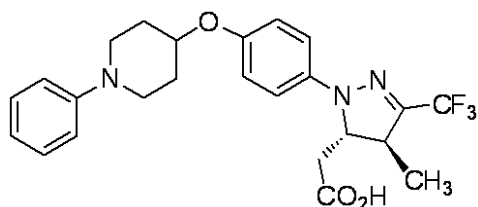
実施例 71 (灰色の固体, 29 mg) を、実施例 32 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ についての計算値 489.22, 実測値 $[M+H]$ 490.0. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.98-7.67(m, 2H), 7.49(t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.40(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.18-7.04(m, 3H), 4.74(br. s., 1H), 4.54-4.42(m, 2H), 3.80(br. s., 2H), 3.46(br. s., 2H), 3.38-3.28(m, 2H), 2.86-2.66(m, 5H), 2.53(dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 2H), 1.33(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.27(t, $J=7.5$ Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法 (カラム 2), 10% で溶媒 B 開始): RT = 10.1 分, HI: 90%. hGPR40 $EC_{50} = 1182$ nM. hGPR40 IP1 $EC_{50} = 224$ nM.

【0320】

実施例 72

2 - ((4S, 5S) - 4 - メチル - 1 - (4 - ((1 - フェニルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化 1 0 1】



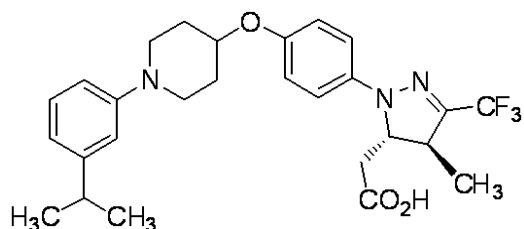
実施例 72 (淡黄色の泡沫状物, 46 mg) を、実施例 58 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{24}H_{26}F_3N_3O_3$ についての計算値 461.48, 実測値 $[M+H]$ 462.1. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.95(d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.70-7.46(m, 3H), 7.22-6.94(m, 4H), 4.72(br. s., 1H), 4.53-4.39(m, 1H), 3.78(br. s., 2H), 3.49(br. s., 1H), 3.36(td, $J=5.6, 1.3$ Hz, 1H), 2.92-2.69(m, 3H), 2.53(dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 3H), 2.23(br. s., 1H), 1.32(d, $J=7.0$ Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 30% で溶媒 B 開始): RT = 6.3 分, HI: 97%. hGPR40 $EC_{50} = 1932$ nM.

【0321】

実施例 73

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - イソプロピルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化 1 0 2】



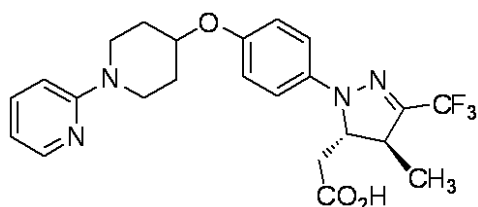
実施例 7 3 (灰色の固体, 29 mg) を、実施例 3 2 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{27}H_{32}F_3N_3O_3$ についての計算値 503.24, 実測値 $[M+H]$ 504.1. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.84(s, 1H), 7.74(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.46-7.40(m, 1H), 7.17-7.10(m, 2H), 7.06(br. s., 2H), 4.72(br. s., 1H), 4.53-4.38(m, 1H), 3.77(d, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.48(br. s., 2H), 3.36(td, $J=5.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.11-2.96(m, 1H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 2H), 2.52(dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 2H), 2.33-2.15(m, 2H), 1.32(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.29(d, $J=7.0$ Hz, 6H). 分析 HPLC (直交法, 10% で溶媒 B 開始): RT = 9.5 分, HI: 100%. hGPR40 EC₅₀ = 2121 nM.

【0322】

実施例 7 4

2 - ((4S, 5S) - 4 - メチル - 1 - (4 - ((1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化 1 0 3】



実施例 7 4 (透明な油状物, 2.5 mg) を、実施例 5 8 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$ についての計算値 462.19, 実測値 $[M+H]$ 462.9. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 8.03-7.88(m, 1H), 7.20(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.14-7.07(m, 2H), 7.04-6.96(m, 2H), 6.90(t, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.64(tt, $J=6.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.51-4.40(m, 1H), 4.14-3.98(m, 2H), 3.81(ddd, $J=13.7, 7.3, 3.8$ Hz, 2H), 3.41-3.29(m, 2H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.52(dd, $J=16.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.22-2.04(m, 2H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.33(d, $J=7.0$ Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法, 30% で溶媒 B 開始): RT = 4.9 分, HI: 99%. hGPR40 EC₅₀ = 2606 nM.

【0323】

実施例 7 5

2 - ((4S, 5S) - 4 - メチル - 1 - (4 - ((1 - (ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

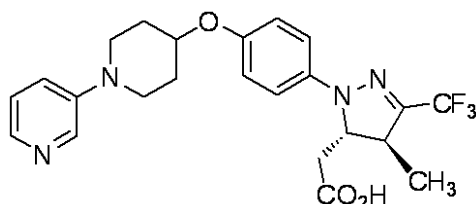
10

20

30

40

【化 1 0 4】



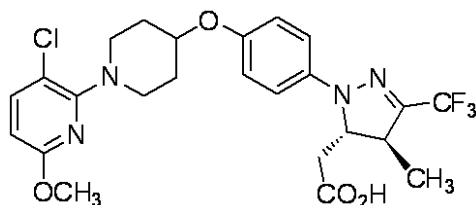
実施例 7 5 (透明な油状物 , 2 . 2 mg) を、実施例 5 8 についての方法に従って製造した。LC - MS 分析 . $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$ についての計算値 462.19 , 実測値 [M + H] 463.1 . 1H NMR (400 MHz , CD_3CN) ppm 8.21(d, J=2.8 Hz, 1H) , 8.02-7.92(m, 2H) , 7.76(dd, J=9.0, 5.5 Hz, 1H) , 7.16-7.07(m, 2H) , 7.02-6.94(m, 2H) , 4.65-4.52(m, 1H) , 4.51-4.39(m, 1H) , 3.79-3.66(m, 2H) , 3.49-3.32(m, 3H) , 2.75(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 2H) , 2.52(dd, J=16.4, 9.7 Hz, 2H) , 2.14-2.06(m, 1H) , 1.90-1.80(m, 1H) , 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H) . 分析 HPLC (直交法 , 30 % で溶媒 B 開始) : RT = 5.0 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 7680 nM .

【 0 3 2 4】

実施例 7 6

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (3 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl

【化 1 0 5】



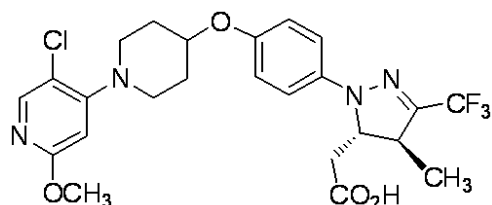
実施例 7 6 (黄色の固体 , 12 mg) を、実施例 5 8 についての方法に従って製造した。LC - MS 分析 . $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ についての計算値 526.16 , 実測値 [M + H] 527.0 . 1H NMR (400 MHz , CD_3CN) ppm 7.88(d, J=8.5 Hz, 1H) , 7.14-7.08(m, 2H) , 7.06-6.99(m, 2H) , 6.94(d, J=8.8 Hz, 1H) , 6.28(br. s., 1H) , 4.69(dt, J=6.0, 2.9 Hz, 1H) , 4.50-4.40(m, 1H) , 4.00(s, 3H) , 3.98-3.90(m, 2H) , 3.76-3.62(m, 2H) , 3.45-3.28(m, 1H) , 2.76(dd, J=16.6, 3.0 Hz, 1H) , 2.65-2.47(m, 3H) , 2.36-2.25(m, 2H) , 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H) . 分析 HPLC (直交法 , 40 % で溶媒 B 開始) : RT = 11.8 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 649 nM .

【 0 3 2 5】

実施例 7 7

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 , HCl

【化 1 0 6】



10

20

30

40

50

実施例 77 (白色固体, 4 mg) を、実施例 81 についての方法に従って製造した (異性体 2)。LC-MS 分析: $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ についての計算値 526.16, 実測値 $[M+H]^+$ 526.8。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.97(s, 1H), 7.11(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.04-6.96(m, 2H), 6.49(s, 1H), 4.67-4.58(m, 1H), 4.51-4.42(m, 1H), 4.10(s, 3H), 3.83(ddd, $J=12.7, 8.5, 3.6$ Hz, 3H), 3.61-3.52(m, 3H), 3.42-3.32(m, 2H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.52(dd, $J=16.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.26-2.10(m, 2H), 1.33(d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析 HPLC (直交法, 40%で溶媒 B 開始): RT = 11.3 分, HI: 100%。hGPR40 EC₅₀ = 110 nM。hGPR40 IP1 EC₅₀ = 20 nM。急性経口ブドウ糖負荷: -38% @ 0.3 mg/kg。

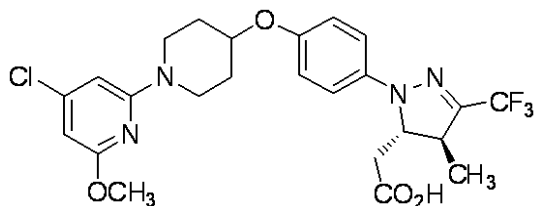
10

【0326】

実施例 78

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (4 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化107】



20

実施例 78 (白色固体, 1 mg) を、実施例 58 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ についての計算値 526.16, 実測値 $[M+H]^+$ 526.8。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 8.84(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.28(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.16-7.09(m, 2H), 7.08-7.02(m, 2H), 4.70(br. s., 1H), 4.46(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 4.03(d, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.55(br. s., 2H), 3.37(br. s., 2H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 2H), 2.62-2.50(m, 3H), 2.29(br. s., 3H), 1.33(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。分析 HPLC (直交法, 40%で溶媒 B 開始): RT = 13.6 分, HI: 98%。hGPR40 EC₅₀ = 1990 nM。

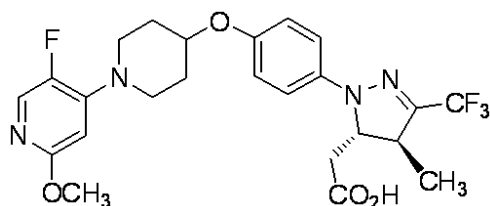
30

【0327】

実施例 79

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化108】



40

実施例 79 (白色の泡沫状物, 5 mg) を、実施例 58 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$ についての計算値 510.19, 実測値 $[M+H]^+$ 511.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.83(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.11(d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.03-6.96(m, 2H), 6.36(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.68-4.59(m, 1H), 4.49-4.42(m, 1H), 4.08(s, 3H), 3.99-3.90(m, 2H), 3.68(ddd, $J=13.7, 7.7, 3.5$ Hz, 2H), 3.42-3.32(m, 1H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.52(dd, $J=16.6$

50

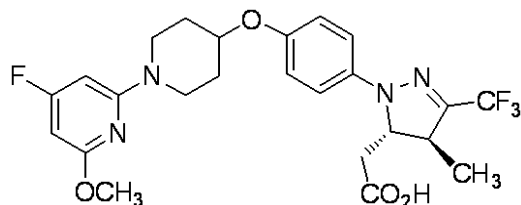
, 9.5 Hz, 1H), 2.18-2.08(m, 2H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H). HPLC(直交法, 30 %で溶媒 B 開始): RT = 7.6 分, HI : 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 163 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 94 nM.

【0328】

実施例 80

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化109】



10

実施例 80 (白色固体, 9 mg) を、実施例 58 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: C₂₄H₂₆F₄N₄O₄ についての計算値 510.19, 実測値 [M + H] 511.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 8.72(dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1H), 8.24(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.17-7.08(m, 2H), 7.08-7.00(m, 2H), 4.76-4.69(m, 1H), 4.49-4.43(m, 1H), 4.12(s, 3H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.59(d, J=11.5 Hz, 2H), 3.37(ddd, J=7.0, 4.3, 1.5 Hz, 2H), 2.76(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.63-2.48(m, 3H), 2.30(d, J=13.1 Hz, 2H), 1.36-1.31(m, 3H). HPLC (直交法, 40 %で溶媒 B 開始): RT = 12.2 分, HI : 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 2559 nM.

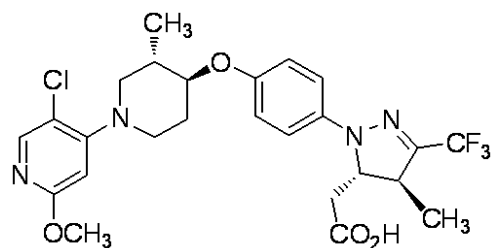
20

【0329】

実施例 81

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

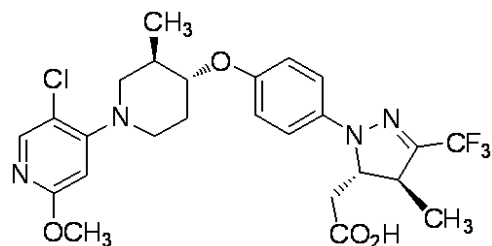
【化110】



30

異性体 1 :

【化111】



40

異性体 2 :

81A. 4 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 2 - アミン :

DMF (350 mL) 中の 4 - ブロモピリジン - 2 - アミン (30 g, 173 mmol) の

50

攪拌した溶液に、 -20°C で 1 - クロロピロリジン - 2, 5 - ジオン (24 g, 182 mmol) を加えた。反応混合液を、室温で 24 時間攪拌した。該反応混合液を、1 M NaOH (300 mL) の冷たい溶液に注ぎ入れて、該混合液を、 Et_2O (2x400 mL) で抽出した。該抽出物を合わせて、水 (3 x 200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。該粗製物質を、DCM から再結晶化させて、これを 4 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 2 - アミン (22 g, 106 mmol, 61% 収率) を赤色固体として得た。LC - MS 分析: $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrClN}_2$ についての計算値 205.93, 実測値 [M + H] 206.9. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.08(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.49(br. s., 2H).

【0330】

81B. 4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン:

MeOH (390 mL) に、 0°C で、クロロトリメチルシラン (49 mL, 386 mmol) を加えて、該溶液を、室温に昇温させて、30 分間攪拌した。得られる溶液に、4 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 2 - アミン (20 g, 96 mmol) を加えて、該混合液を、15 分間攪拌した。反応混合液に、硝酸ナトリウム (2.7 g, 40 mmol) を加えて、該溶液を、 50°C で 3 時間攪拌した。該反応混合液を、真空でエバポレートして、残留物を、 EtOAc で希釈した。水層の pH を、1 N NaOH の添加により pH = ~12 に調整して、該溶液を、 EtOAc で 3x 抽出した。有機層を合わせて、濃縮して、残留物を、 MeOH および H_2O からの再結晶化により精製して、4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジンを、白色針状結晶として得た (18 g, 81 mmol, 84% 収率)。LC - MS 分析: $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrClNO}$ についての計算値 222.92, 実測値 [M + H] 223.9. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.18(s, 1H), 7.08(s, 1H), 3.94(s, 4H).

【0331】

81C. Rac - 1 - ベンジル - 3 - シス - メチルピペリジン - 4 - オール:

THF (102 mL) 中の 1 - ベンジル - 3 - メチルピペリジン - 4 - オン (24.8 g, 122 mmol) の溶液に、 -78°C で THF 中の 1 M L - セレクトリド (183 mL, 183 mmol) 溶液を滴加した。該反応混合液を、 -78°C で 1 時間 30 分間攪拌した。この溶液に、 EtOH (22 mL)、水 (55 mL) および 1 M NaOH (55 mL) を加えた。該反応混合液を、 0°C に温めて、30% H_2O_2 水溶液 (55 mL) を滴加した。該反応混合液を、2 時間攪拌しながら室温に昇温させた。該反応混合液を、 EtOAc で希釈して、不溶性白色固体を濾過した。該濾液を、飽和 NaHCO_3 、 H_2O / ブラインで洗浄して、乾燥させて (MgSO_4)、濃縮して、粗生成物を油状物として得た。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、Rac - (3R, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - シス - メチルピペリジン - 4 - オール (22.2 g, 88% 収率) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.40-7.20(m, 5H), 3.84(s, 1H), 3.55(s, 2H), 2.60-1.73(m, 7H), 0.97(d, 3H).

【0332】

81D. Rac - 1 - ベンジル - 4 - シス - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン:

CH_2Cl_2 (107 mL) およびトリエチルアミン (45 mL, 320 mmol) 中の rac - 1 - ベンジル - 3 - シス - メチルピペリジン - 4 - オール (21.9 g, 107 mmol) の溶液に、 0°C で、tert - ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (29 mL, 130 mmol) を加えた。該反応混合液を、 0°C で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (180 mL) を、この反応混合液にゆっくりと加えた。該溶液を、濃縮して、 EtOAc で希釈して、 H_2O およびブラインで連続的に洗浄して、得られる有機層を、乾燥させて (MgSO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、rac - 1 - ベンジル - 4 - シス - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン (32 g, 92% 収率) を油状物として得た。LC - MS 分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO Si}$ についての計算値 319.56, 実測値 [M + H] 320

10

20

30

40

50

. 3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.33-7.19(m, 5H), 3.73(d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.45(br. s., 2H), 2.44(br. s., 1H), 2.34(br. s., 2H), 2.12(t, $J=9.9$ Hz, 1H), 1.84-1.50(m, 3H), 0.92-0.84(m, 9H), 0.82(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.00(s, 6H).

【0333】

81E. Rac - シス - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン :

MeOH (500 mL) 中の rac - 1 - ベンジル - 4 - シス - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン (16 g, 49 mmol) および 10 % パラジウム炭素 (3.2 g) の混合液を、水素大気下 (1 atm, パルーン) において、室温で 24 時間攪拌した。該混合液を、CELITE (登録商標) を通して濾過して、該濾液を濃縮して、rac - 4 - シス - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン (11.3 g, 100 % 収率) を油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 3.80(s, 1H), 2.90(m, 1H), 2.70-2.50(m, 4H), 1.60-1.50(m, 3H), 0.86(s, 9H), 0.80(d, 3H), 0.00(s, 6H).

【0334】

81F. Rac - 4 - (シス - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン :

DMSO (15 mL) 中の 4 - プロモ - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (9.7 g, 44 mmol)、rac - 4 - シス - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン (10 g, 44 mmol) および K_2CO_3 (12 g, 87 mmol) の混合液を、しっかり 110 で終夜攪拌した。該反応混合液を、水で希釈して、混合液を、EtOAc で抽出した。該有機抽出物を、 H_2O およびブラインで順に洗浄して、得られる有機層を、乾燥させて (MgSO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、rac - 4 - (シス - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (14.3 g, 77 % 収率) を油状物としてを得た。LC - MS 分析. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ i についての計算値 : 370.18, 実測値 [M + H] 371.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.88(s, 1H), 6.21(s, 1H), 3.83-3.79(m, 4H), 3.19(dtd, $J=11.7, 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.07-2.99(m, 2H), 2.78(t, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.93-1.81(m, 1H), 1.81-1.74(m, 1H), 1.73-1.63(m, 1H), 0.89-0.82(m, 12H), 0.00(s, 6H).

【0335】

81G. Rac - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - シス - メチルピペリジン - 4 - オール :

THF (27 mL) 中の rac - 4 - (シス - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (10 g, 27 mmol) の混合液に、TBAF (81 mL, 81 mmol) を加えた。反応を、23 で 16 時間攪拌した。該反応混合液に、ゆっくりと飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) を加えて、得られる混合液を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) により連続的に洗浄して、有機層を、乾燥させて (Na_2SO_4)、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、rac - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - シス - メチルピペリジン - 4 - オール (7 g, 99 % 収率) を白色泡沫物として得た。LC - MS 分析. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ についての計算値 : 256.10, 実測値 [M + H] 257.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.98(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.99-3.94(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.30-3.21(m, 1H), 3.18-3.09(m, 2H), 2.93(dd, $J=11.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.08(qd, $J=6.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.02-1.87(m, 2H), 1.42(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.06(d, $J=7.0$ Hz, 3H).

【0336】

81H. メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - トランス - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニ

ル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート :

THF (130 μ l) 中のメチル 2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1J, 111 mg, 0.35 mmol) および rac - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - シス - メチルピペリジン - 4 - オール (100 mg, 0.39 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (143 mg, 0.55 mmol) を加えた。反応容器を、次いで、超音波浴中に下げて、超音波処理を数分間行ない、透明かつ高粘性溶液を得た。超音波処理しながら、(E) - ジエチル ジアゼン - 1,2 - ジカルボキシレート (74 μ l, 0.47 mmol) を、この反応混合液に滴加して、超音波処理を120分間継続させた。該反応混合液に、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) をゆっくりと加えて、該混合液を、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄して、有機層を、乾燥させて (Na₂SO₄)、濾過して、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、メチル 2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ((-1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - トランス - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (65 mg, 0.12 mmol, 30% 収率) を白色の泡沫物として得た。LC - MS 分析: C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ についての計算値: 554.19, 実測値 [M+H] 555.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00(s, 1H), 7.11-7.04(m, 2H), 6.98-6.89(m, 2H), 6.29(s, 1H), 4.41(d, J=10.1 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.77-3.71(m, 4H), 3.54(dd, J=12.0, 2.4 Hz, 2H), 3.28-3.17(m, 1H), 2.94-2.64(m, 3H), 2.43(dd, J=16.0, 10.2 Hz, 1H), 2.20(dd, J=8.8, 3.8 Hz, 2H), 1.92-1.77(m, 1H), 1.36(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.19-1.13(m, 3H).

【0337】

実施例 81 (異性体 1 および 2) :

THF (0.53 mL) および水 (53 μ l) 中のメチル 2 - ((4S,5S) - 1 - (4 - ((-1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (65 mg, 0.12 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、1N LiOH 溶液 (350 μ l, 0.35 mmol) を加えた。該反応混合液を、室温で1時間攪拌した。該反応混合液を、0 に冷却して、3N HCl (0.4 mL) の溶液を加えた。該反応混合液を、室温に昇温させた。溶媒を、エバポレートして、残留物を、CH₃CN に溶解して、濾過した。RP - 分取 HPLC による精製により、ジアステレオマー混合物を得た。該ジアステレオマーを、キラル分取 SFC により分離した。生成物を含有する画分を、エバポレートして、残留物を DCM に溶解して、3N HCl (3 mL) で処理した。得られる混合液を、濃縮して、実施例 81, 異性体 1 および異性体 2 を、1つの立体異性体として得た。

実施例 81, 異性体 1 (白色の泡沫状物, 20 mg) LC - MS 分析: C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ についての計算値 540.18, 実測値 [M+H] 541.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 8.02-7.92(m, 1H), 7.18-7.05(m, 2H), 7.03-6.92(m, 2H), 6.48(s, 1H), 4.51-4.40(m, 1H), 4.25(br.s, 1H), 4.16(td, J=8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.11(s, 3H), 3.99(dd, J=13.2, 3.6 Hz, 2H), 3.43-3.32(m, 2H), 3.16(dd, J=13.3, 9.5 Hz, 1H), 2.77(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.52(dd, J=16.4, 9.7 Hz, 1H), 2.31-2.21(m, 1H), 2.16-2.04(m, 1H), 1.82-1.68(m, 1H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.13(d, J=6.8 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30% で溶媒 B 開始): RT = 11.9 分, HI: 97%. hGPR40 EC₅₀ = 319 nM.

実施例 81, 異性体 2 (白色の泡沫状物, 20 mg) LC - MS 分析: C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ についての計算値 540.18, 実測値 [M+H] 541.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 8.02-7.92(m, 1H), 7.18-7.05(m, 2H), 7.03-6.9

2(m, 2H), 6.50(br.s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.51-4.40(m, 1H), 4.16(td, J=8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.11(s, 3H), 3.99(dd, J=13.2, 3.6 Hz, 2H), 3.43-3.32(m, 2H), 3.16(dd, J=13.3, 9.5 Hz, 1H), 2.77(dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.52(dd, J=16.4, 9.7 Hz, 1H), 2.31-2.21(m, 1H), 2.16-2.04(m, 1H), 1.82-1.68(m, 1H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.13(d, J=6.8 Hz, 3H). H P L C (直交法, 30%で溶媒B開始): R T = 11.9分, H I : 97%. h G P R 40 E C ₅₀ = 71 n M.

【0338】

81 I. (3R, 4S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール:

R a c - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - シス - メチルピペリジン - 4 - オール (81 G, 9.6 g, 37.5 mmol) の異性体を、キラル分取 S F C により分離して、(3R, 4S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール (白色の泡沫状物, 4 g, 15.6 mmol) を、1つのエナンチオマーとして得た。L C - M S 分析. C₁₂H₁₇ClN₂O₂ についての計算値: 256.10, 実測値 [M + H] 257.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.99-3.94(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.30-3.21(m, 1H), 3.18-3.09(m, 2H), 2.93(dd, J=11.5, 10.0 Hz, 1H), 2.08(qd, J=6.8, 3.1 Hz, 1H), 2.02-1.87(m, 2H), 1.42(d, J=3.8 Hz, 1H), 1.06(d, J=7.0 Hz, 3H).

【0339】

81 J. 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート:

トルエン (166 mL) 中の、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1J, 4.6 g, 15 mmol) および (3R, 4S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール (3.4 g, 13 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (5.5 mL, 21 mmol) を加えた。攪拌しながら、(E) - ジアゼン - 1, 2 - ジイルビス (ピペリジン - 1 - イルメタノン) (5.4 g, 21 mmol) を、該反応混合液に少量ずつ加えて、得られる混合液を、50 で120分間加熱した。該混合液を、室温に冷却して、ヘキサン (150 mL) を、該混合液に加えて、白色沈殿物が形成させた。該混合液を、濾過して、該濾液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (4.7 g, 8.5 mmol, 64% 収率) を得た。L C - M S 分析. C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ についての計算値 554.19, 実測値 [M + H] 555.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.00(s, 1H), 7.15-7.04(m, 2H), 7.01-6.89(m, 2H), 6.30(s, 1H), 4.49-4.36(m, 1H), 3.91(s, 4H), 3.73(s, 3H), 3.62-3.49(m, 2H), 3.28-3.15(m, 1H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.82(dd, J=16.2, 3.2 Hz, 1H), 2.67(dd, J=12.3, 9.0 Hz, 1H), 2.43(dd, J=16.1, 10.3 Hz, 1H), 2.26-2.12(m, 2H), 1.91-1.78(m, 1H), 1.36(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.16(d, J=6.6 Hz, 3H).

【0340】

実施例 81, 異性体 2 (中性形態):

T H F (90 mL) および水 (9 mL) 中のメチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (5.5 g, 9.9 mmol) の攪拌溶液に、室温で、2 N L i O H 溶液 (12 mL, 24 mmol) を加えた。該反応混

10

20

30

40

50

合液を、室温で16時間攪拌して、1N HCl (25 mL, 25 mmol) を、0 で、pH = 4 ~ 5 まで加えた。溶媒を、エバポレートして、残留物を、EtOAc で3x抽出した。該有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥させた；該溶液を、濾過して、濃縮した。残留物を、イソプロパノールから再結晶化して、実施例81, 異性体2 (中性形態) を白色固体 (4.3 g, 7.7 mmol, 78 % 収率) として得た。LC-MS 分析: C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ についての計算値 540.18, 実測値 [M+H] 541.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.52(br. s., 1H), 8.01(s, 1H), 7.05(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.96(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.40(s, 1H), 4.49-4.33(m, 1H), 4.02(td, J=8.8, 4.1 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.56-3.39(m, 2H), 3.37-3.29(m, 1H), 2.94-2.85(m, 1H), 2.72-2.66(m, 1H), 2.64(dd, J=16.1, 2.9 Hz, 1H), 2.49-2.41(m, 1H), 2.22-2.05(m, 1H), 2.01-1.86(m, 1H), 1.68-1.50(m, 1H), 1.25(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.03(d, J=6.9 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30 % で溶媒B 開始): RT = 11.9 分, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 71 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 9 nM. 急性経口ブドウ糖負荷: -54 % @ 0.3 mg/kg.

【0341】

実施例81, 異性体2の形態N-1

X線結晶解析に適切な結晶を、実施例81, 異性体2 (中性形態) (3 mg) を酢酸エチル (0.7 mL) に添加して大きくした。無色の菱形結晶を、室温で溶液をゆっくりと蒸発させた1日後に得た。単結晶を、X線分析のために溶液から単離した。

【0342】

Bruker-AXS APEX2 CCDシステムにおいて、Cu K 照射(= 1.5418)を用いて、単結晶データを集めた。測定した強度データの指標化および処理を、APEX2ソフトウェアパッケージ/プログラム一式 (APEX2データ収集および処理用ユーザーインターフェース: APEX2 User Manual, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA) を用いて行った。

【0343】

必要であれば、データ収集中に、Oxford cryo system (Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. et al., J. Appl. Cryst., 19: 105(1986)) の冷気流にて結晶を冷却した。

【0344】

該構造を直接法によって解析し、結晶学的パッケージ SHELXTL (APEX2データ収集および処理用ユーザーインターフェース: APEX2 User Manual, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA) を用いて、実測の反射に基づいて精密化した。

【0345】

得られた原子パラメータ(座標および温度因子)を、フルマトリックス最小二乗によって精密化した。精密化において最小化した関数は、 $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ であった。Rは $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ として定義され、一方で $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2}$ (式中、wは実測強度における誤差に基づく適切な重み関数である) である。差の分布図を、あらゆる精密化段階にて試験した。水素を、等方性温度因子を用いて理想的な位置に導入したが、水素のパラメーターは変化しなかった。

【0346】

実施例81, 異性体2の形態N1の結晶構造データ

単位格子定数(Unit cell dimentions):

$$a = 10.1890 (3)$$

$$b = 13.4473 (6)$$

$$c = 18.8524 (7)$$

$$= 90^\circ$$

$$= 90^\circ$$

$$= 90^\circ$$

10

20

30

40

50

体積 = $2583.05 (17) \text{ \AA}^3$

結晶系統：斜方晶系

空間群： $P2_12_12_1$

分子数/非対称単位：1

密度 (計算値) = 1.391 g/cm^3

結晶形態の測定は、約 23°C の温度であった。

空間群： $P2_1$

実施例1の分子数/非対称単位：4

体積/単位格子中の分子数 = 659 \AA^3

密度 (計算値) = 1.402 g/cm^3

【0347】

単位格子パラメーターを、参照により本明細書に組み込まれた Stout ら (X-ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan (1968)) に記述された方法に従って、単結晶 X 線結晶分析から得た。

【0348】

表 1：室温での実施例 81, 異性体 2 の形態 N-1 の分率原子座標

【表 2】

ATOM	X	Y	Z	ATOM	X	Y	Z
1 C1	0.8041	0.2154	0.4137	34 H17	0.1774	0.1229	-0.0341
2 C2	0.9001	0.2380	0.3555	35 H18	0.1294	0.0133	-0.0465
3 H1	0.9426	0.3023	0.3640	36 C18	0.1973	0.0361	0.0550
4 C3	0.8049	0.2453	0.2919	37 H19	0.1478	-0.0202	0.0745
5 H2	0.8371	0.2041	0.2527	38 C19	0.3353	-0.0002	0.0394
6 C4	0.7813	0.3516	0.2658	39 H20	0.3315	-0.0561	0.0078
7 H3	0.6987	0.3547	0.2403	40 H21	0.3771	-0.0197	0.0829
8 H4	0.7756	0.3962	0.3062	41 H22	0.3848	0.0523	0.0176
9 C5	0.8909	0.3843	0.2180	42 C20	-0.0942	0.0974	-0.0546
10 C6	1.0036	0.1563	0.3465	43 C21	-0.0565	0.0934	-0.1249
11 H5	1.0554	0.1516	0.3888	44 H23	0.0322	0.0935	-0.1365
12 H6	1.0592	0.1721	0.3070	45 C22	-0.1500	0.0891	-0.1782
13 H7	0.9607	0.0939	0.3379	46 C23	-0.3160	0.0884	-0.0978
14 C7	0.8340	0.2163	0.4898	47 H24	-0.4054	0.0853	-0.0879
15 C8	0.5723	0.1745	0.2834	48 C24	-0.2305	0.0944	-0.0419
16 C9	0.5695	0.1799	0.2100	49 C25	-0.1909	0.0901	-0.3024
17 H8	0.6428	0.2025	0.1855	50 H25	-0.2472	0.0330	-0.3000
18 C10	0.4584	0.1517	0.1729	51 H26	-0.1428	0.0891	-0.3462
19 H9	0.4572	0.1558	0.1236	52 H27	-0.2430	0.1495	-0.3001
20 C11	0.3489	0.1176	0.2087	53 CL1	-0.2951	0.0883	0.0430
21 C12	0.3521	0.1127	0.2816	54 F1	0.7345	0.1997	0.5309
22 H10	0.2785	0.0900	0.3060	55 F2	0.9228	0.1516	0.5089
23 C13	0.4616	0.1408	0.3189	56 F3	0.8838	0.3020	0.5093
24 H11	0.4617	0.1373	0.3682	57 N1	0.6849	0.2017	0.3213
25 C14	0.1930	0.1193	0.1095	58 N2	0.6882	0.1927	0.3928
26 H12	0.2501	0.1739	0.0942	59 N3	-0.0048	0.0985	0.0013
27 C15	0.0540	0.1576	0.1196	60 N4	-0.2780	0.0869	-0.1666
28 H13	0.0014	0.1067	0.1424	61 O1	0.8794	0.3954	0.1554
29 H14	0.0555	0.2154	0.1503	62 O2	1.0029	0.3957	0.2518
30 C16	-0.0076	0.1852	0.0491	63 H28	1.0760	0.4130	0.2247
31 H15	-0.0976	0.2065	0.0564	64 O3	0.2354	0.0831	0.1775
32 H16	0.0405	0.2400	0.0278	65 O4	-0.1014	0.0883	-0.2444
33 C17	0.1295	0.0681	-0.0130				

【 0 3 4 9 】

Bruker C2 GADDSを用いて、粉末X-線回折(PXRD)データを得た。この照射はCu K (40 KV, 40mA)であった。サンプルから検出器の距離は15cmであった。粉末サンプルを、直径1mm未満の密閉ガラスキャピラリーに設置した；該キャピラリーを、データ収集中に回転させた。データを、少なくとも1000秒のサンプル曝露時間にて、約 $2 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ の範囲についてデータを収集した。得られる2次元回折を、精密化して、 $2 \sim 35^\circ 2\theta$ の概算範囲において、 $0.05^\circ 2\theta$ のステップサイズにて従来の1次元PXRDパターンを構築した。

【 0 3 5 0 】

室温での特徴的な回折ピーク位置 ($2\theta \pm 0.1^\circ$) は、NIST他の適切な標準を用いて校正した 2θ を用いるスピニングキャピラリーを備えた回折計 (CuK α) を用いて収集した高品

10

20

30

40

50

質パターンに基づく。

【表 3】

N-1
9.9
10.9
11.9
12.8
14.4
17.4
18.4
20.4
21.2
22.2

10

【0351】

示差走査熱量測定 (DSC) 実験を、TA INSTRUMENTS (登録商標) model Q2000、Q1000または2920で行なった。サンプル (約 1 ~ 10 mg) を、アルミニウム皿において秤量して、mgの1/100まで正確に記録し、DSCに移した。この機器を、窒素ガスにより 50 mL / 分でパージした。10 / 分の加熱速度にて、室温 ~ 300 の間のデータを収集した。このプロットを、下向きの吸熱ピークを用いて作成した。

20

【0352】

熱重量分析 (TGA) 実験を、TA INSTRUMENTS (登録商標) model Q5000、Q500または2950において行なった。該サンプル (約 4 ~ 30 mg) を、予め風袋を計ったプラチナ皿に置いた。サンプル重量を、正確に測定して、機器により mg の 1000 分の 1 まで記録した。加熱炉を、100 mL / 分で窒素ガスを用いてパージした。データを、10 / 分の加熱速度にて室温 ~ 300 の間で収集した。

【0353】

水分吸着の等温線を、約 10 mg のサンプルを用いて、VTI SGA - 100 Symmetric Vapor Analyzerにおいて収集した。該サンプルを、0.0005 重量% / 分の損失比を得るまで、60 で10分間乾燥させた。該サンプルを、25 で、ならびに3または4、5、15、25、35、45、50、65、75、85、および95 % RHで試験した。35分間0.0003 重量% / 分の速度または最大600分間が達成される場合に、各RHでの平衡を到達した。

30

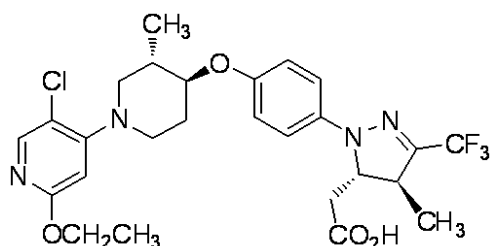
【0354】

実施例 82

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - (((3S, 4S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - エトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

40

【化 112】



実施例 82 (白色の泡沫状物, 15 mg) を、実施例 81 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$ についての計算値 554.19,

50

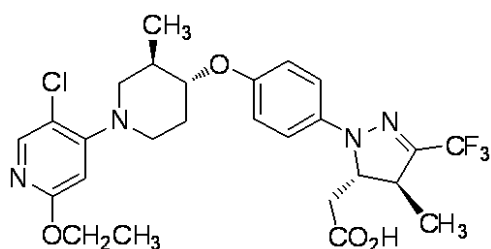
実測値 [M + H]⁺ 555.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 7.98(s, 1H), 7.09(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.97(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.34(s, 1H), 4.50-4.40(m, 1H), 4.30(q, J=7.0 Hz, 2H), 4.00(td, J=9.0, 4.1 Hz, 1H), 3.61-3.49(m, 2H), 3.41-3.31(m, 1H), 2.96-2.86(m, 1H), 2.79-2.63(m, 2H), 2.51(dd, J=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.19-1.93(m, 2H), 1.79-1.67(m, 1H), 1.37-1.31(m, 6H), 1.12(dd, J=6.5, 4.0 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30%で溶媒B開始): RT = 13.5分, HI: 100%. hGPR40 EC₅₀ = 760 nM.

【0355】

実施例 83

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - エトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化113】



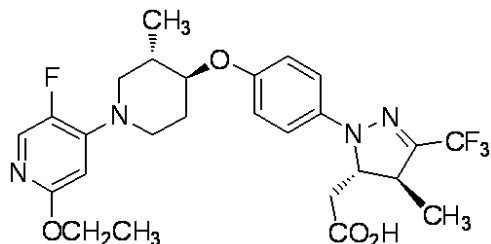
実施例 83 (白色の泡沫状物, 15 mg) を、実施例 81 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ についての計算値 554.19, 実測値 [M + H]⁺ 555.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 7.98(s, 1H), 7.11-7.06(m, 2H), 6.99-6.95(m, 2H), 6.34(s, 1H), 4.49-4.41(m, 1H), 4.30(q, J=7.0 Hz, 2H), 4.01(td, J=8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.61-3.49(m, 2H), 3.40-3.31(m, 1H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.79-2.67(m, 2H), 2.51(dd, J=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.19-1.93(m, 2H), 1.78-1.67(m, 1H), 1.37-1.30(m, 6H), 1.12(dd, J=6.3, 3.5 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30%で溶媒B開始): RT = 13.5分, HI: 100%. hGPR40 EC₅₀ = 224 nM.

【0356】

実施例 84

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3S, 4S) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化114】



実施例 84 (白色の泡沫状物, 20 mg) を、実施例 81 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: C₂₆H₃₀F₄N₄O₄ についての計算値 453.822, 実測値 [M + H]⁺ 539.2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 7.85-7.69(m, 1H), 7.17-7.04(m, 2H), 7.02-6.89(m, 2H), 6.29-6.12(m, 1H), 4.44(d, J=9.0 Hz, 1H), 4.26(q, J=7.0 Hz, 2H), 4.00(td, J=9.0, 3.9 Hz, 1H), 3.71-3.58(m, 2H), 3.34(d, J=5.5 Hz, 1H), 3.07-2.93(m, 2H), 2.86-2.65(m, 2H), 2.46(dd, J=16.2, 9.7 Hz, 1H

10

20

30

40

50

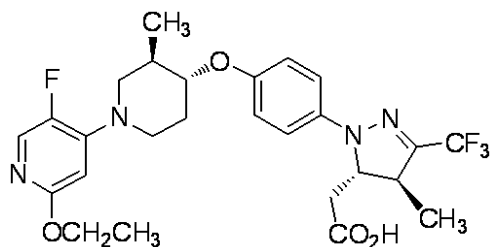
), 2.21-2.12(m, 1H), 2.02(dt, J=4.8, 2.5 Hz, 1H), 1.73-1.58(m, 1H), 1.38-1.29(m, 6H), 1.09(d, J=6.5 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30%で溶媒B開始): RT = 7.5分, HI: 99%. hGPR40 EC₅₀ = 2575 nM.

【0357】

実施例 85

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化115】



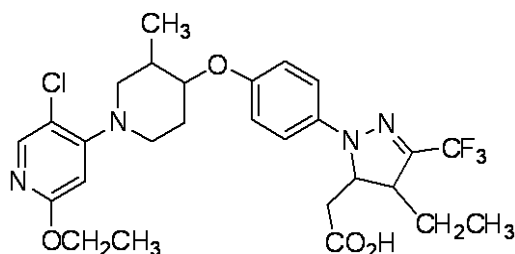
実施例 85 (白色の泡沫状物, 20 mg) を、実施例 81 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析・C₂₆H₃₀F₄N₄O についての計算値 4538.22, 実測値 [M+H] 539.2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 7.85-7.69(m, 1H), 7.17-7.04(m, 2H), 7.02-6.89(m, 2H), 6.29-6.12(m, 1H), 4.44(d, J=9.0 Hz, 1H), 4.26(q, J=7.0 Hz, 2H), 4.00(td, J=9.0, 3.9 Hz, 1H), 3.71-3.58(m, 2H), 3.34(d, J=5.5 Hz, 1H), 3.07-2.93(m, 2H), 2.86-2.65(m, 2H), 2.46(dd, J=16.2, 9.7 Hz, 1H), 2.21-2.12(m, 1H), 2.02(dt, J=4.8, 2.5 Hz, 1H), 1.73-1.58(m, 1H), 1.38-1.29(m, 6H), 1.09(d, J=6.5 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30%で溶媒B開始): RT = 7.6分, HI: 100%. hGPR40 EC₅₀ = 277 nM.

【0358】

実施例 86

2 - (1 - (4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (異性体 1、2 および 3)

【化116】



86A. 2,2,2 - トリフルオロ - N' - (4 - メトキシフェニル) アセトヒドラジド

THF 中の (150 mL) (4 - メトキシフェニル) ヒドラジン (6 g, 43.4 mmol) の攪拌した懸濁液に、0 で、TFAA (6.0 mL, 43.4 mmol) を滴加した。該得られる混合液を、0 で2時間攪拌した。LCMS より、反応の完了が示された。該混合液を、次いで濃縮して、クロマトグラフィーにより精製して、2,2,2 - トリフルオロ - N' - (4 - メトキシフェニル) アセトヒドラジド (9 g, 38.4 mmol, 89% 収率) を、赤色の固体として得た。LC-MS 分析・C₉H₉F₃N₂O₂ についての計算値 234.06, 実測値 [M+H] 235.0.

【0359】

86B. (Z) - 2,2,2 - トリフルオロ - N' - (4 - メトキシフェニル) アセトヒド

ラゾノイルクロリド：

E t O A c (1 0 0 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N' - (4 - メトキシフェニル) アセトヒドラジド (5 g, 2 1. 4 mmol) の攪拌した溶液に、0 で、ベンゼンスルホニルクロリド (3. 4 mL, 2 5. 6 mmol) に続いて N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (5. 6 mL, 3 2. 0 mmol) を滴加した。得られる混合液を、次いで室温まで昇温させて、室温で 1 2 時間攪拌した。L C M S より、反応の完了が示された。次いで、飽和 N a H C O₃ 水溶液 (5 0 mL) を、該反応混合液にゆっくりと加えた。次いで、該混合液を、E t O A c (2 x 5 0 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (N a₂ S O₄)、濾過して、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、(Z) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N' - (4 - メトキシフェニル) アセトヒドラゾノイルクロリド (3 g, 1 1. 9 mmol, 5 6 % 収率) を赤色油状物として得た。L C - M S 分析 . C₉ H₈ C l F₃ N₂ O についての計算値 2 5 2. 0 3, 実測値 [M - H] 2 5 1. 0. 【 0 3 6 0 】

10

8 6 C . メチル 4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート：

1, 4 - ジオキサン (2 7 mL) 中の (Z) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N' - (4 - メトキシフェニル) アセトヒドラゾノイルクロリド (3. 4 g, 1 3. 4 6 mmol) および (E) - メチルペンタ - 2 - エノエート (1. 5 g, 1 3. 5 mmol) の混合液に、炭酸銀 (3. 7 g, 1 3. 5 mmol) を加えた。該混合液を、アルゴンで 3 回バージした。次いで、該混合液を、6 5 に終夜加熱した。該混合液を、C E L I T E (登録商標) を通して濾過して、D C M で洗浄した。該濾液を合わせて、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、メチル 4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (2. 1 g, 6. 4 mmol, 4 7 % 収率) を黄色の油状物として得た。L C - M S 分析 . C₁₅ H₁₇ F₃ N₂ O₃ についての計算値 3 3 0. 1 2, 実測値 [M + H] 3 3 1. 1. 【 0 3 6 1 】

20

8 6 D . 4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール：

E t O H (2 3. 2 mL) および T H F (1 1. 6 1 mL) 中にメチル 4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (2. 3 g, 6. 9 6 mmol) を溶解させて、2 3 で、N a B H₄ (0. 5 3 g, 1 3. 9 3 mmol) を該溶液にゆっくりと加えた。1 時間後に、1 0 % K H S O₄ (1 0 mL) を、該反応混合液にゆっくりと加えた。次いで、該混合液を、E t O A c (2 x 3 0 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (N a₂ S O₄)、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (1. 8 g, 5. 9 5 mmol, 8 6 % 収率) を油状物として得た。L C - M S 分析 . C₁₄ H₁₇ F₃ N₂ O₂ についての計算値 3 0 2. 1 2, 実測値 [M + H] 3 0 3. 0. 【 0 3 6 2 】

30

40

8 6 E . 4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート：

ジクロロメタン (1 4. 5 mL) 中の 4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール (2. 2 g, 7. 2 8 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (5. 0 mL, 3 6. 4 mmol) および塩化メタンスルホン (1. 7 mL, 2 1. 8 mmol) を、0 で加えて、3 0 分間攪拌した。L C M S により、反応が完了したことが示された。T L C (1 : 2 の E t O A c : ヘキサン) により、開始物質が完全に消費されたことが示された。次いで、飽和 N a H C O₃ (2 0 0 mL) を、該反応混合液にゆっくりと加えた。次いで、該混合液を、E t O A c (2 x 2 0 0 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (N a₂ S O₄)

50

)、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、(4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)メチルメタンスルホネート(2.4 g, 6.31 mmol, 87%収率)を白色の泡沫状物として得た。LC-MS分析: $C_{15}H_{19}F_3N_2O_4S$ についての計算値 380.10, 実測値 $[M+H]$ 381.0.

【0363】

86F. 2-(4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリル:

DMSO(6.5 mL)中の4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)メチルメタンスルホネート(1.24 g, 3.26 mmol)溶液を、シアン化カリウム(0.32 g, 4.89 mmol)で処理して、40℃でアルゴン下において攪拌した。反応を、LC/MSにより追跡した。16時間後に、LCMSにより完了が示された。室温に冷却した後に、NaHCO₃(~200 mL)およびEtOAc(200 mL)で希釈した。層を分離した後に、水層をEtOAc(3x200 mL)で抽出した。有機性抽出物を合わせて、水、ブラインで洗浄して(3x)、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、2-(4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリルを、油状物として得た。LC-MS分析: $C_{15}H_{16}F_3N_3O$ についての計算値 311.13, 実測値 $[M+H]$ 312.0.

【0364】

86G. 2-(4-エチル-1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリル:

DCM(14 mL)中の2-(4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリル(900 mg, 2.89 mmol)の攪拌した溶液に、-78℃で、三臭化ホウ素(547 μl, 5.78 mmol)を加えた。添加が完了した後に、該反応混合液を、-78℃で15分間攪拌して、次いで2時間かけて0℃まで昇温させた。LCMSにより、開始物質が存在しないことが示された。該反応混合液を、0℃にて、乾燥MeOH(10 mL)でクエンチして、次いで室温まで昇温させた。該混合液を、エバポレートし、残留物を、0.1 M HCl(20 mL)およびCH₂Cl₂(40 mL)との間に分配した。水層を、CH₂Cl₂(2x20 mL)で抽出して、有機層を合わせて、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、2-(4-エチル-1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリル(600 mg, 2.02 mmol, 70%収率)を黄色の油状物として得た。LC-MS分析: $C_{14}H_{14}F_3N_3O$ についての計算値 297.11, 実測値 $[M+H]$ 298.0.

【0365】

86H. 2-(1-(4-((1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリル:

THF(195 μl)中の2-(4-エチル-1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリル(174 mg, 0.58 mmol)および(3R,4S)-1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチルピペリジン-4-オール(150 mg, 0.58 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(215 mg, 0.82 mmol)を加えた。該反応容器を、次いで超音波浴中へ下げて、数分間超音波処理して(混合できるまで)、透明かつ高粘性溶液を得た。超音波処理しながら、(E)-ジ-tert-ブチルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(161 mg, 0.70 mmol)を、該反応混合液に滴加して、該反応混合液を、120分間超音波処理した。LCMSにより、目的量の生成物が示され

10

20

30

40

50

た。次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)を、該反応混合液にゆっくりと加えた。次いで、該混合液を、 EtOAc (2x10 mL)で抽出して、有機性抽出物を合わせて、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄して、乾燥させて(Na_2SO_4)、濾過して、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、2-(4-(1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリル(80 mg, 0.15 mmol, 26%収率)を油状物として得た。LC-MS分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$ についての計算値 535.20, 実測値 [M+H] 536.0.

【0366】

10

実施例 86 (異性体 1、2 および 3) :

MeOH/MeOAc (326 μL , 1.174 mmol) 中の 3.6 M HCl の溶液に、2-(1-(4-(1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセトニトリル(37 mg, 0.069 mmol)を加えて、該反応液を、室温で48時間攪拌した。該反応混合液を、アセトニトリルで希釈して、エバポレートして、メタノールおよびアセトニトリルを除去した。残留物を、酢酸エチルに溶解して、飽和水溶液 NaHCO_3 (2x100 mL)、水、およびブラインで洗浄した。有機層を、次いで乾燥させて(Na_2SO_4)、濾過して、濃縮した。残留物を、室温で、 THF (124 μL)および水(13 μL)に溶解して、2 M LiOH (345 μL , 0.69 mmol)を加えた。該反応混合液を、室温で1時間攪拌して、LCMSにより、開始物質が存在しないことが示された。次いで、3 N HCl (0.4 mL)を0 で加えて、室温まで昇温させた。溶媒を、エバポレートして、残留物を、 CH_3CN に溶解して、濾過した。RP-分取HPLCによる精製により、ジアステレオマー混合物を得た。該ジアステレオマーを、キラル分取SFCにより分割して、実施例 81 についての方法に従って製造して、実施例 86, 異性体 1、2 および 3 を1つの立体異性体として得た。実施例 86, 異性体 1 (オフホワイトの固体, 5 mg) : LC-MS分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$ についての計算値 554.19, 実測値 [M+H] 555.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 8.00(s, 1H), 7.13-7.06(m, 2H), 7.02-6.94(m, 2H), 6.38(s, 1H), 4.60(d, J=9.3 Hz, 1H), 4.01(td, J=8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.59-3.50(m, 2H), 3.31(dd, J=3.5, 2.3 Hz, 1H), 2.97-2.87(m, 1H), 2.76-2.66(m, 2H), 2.52(dd, J=16.2, 9.4 Hz, 1H), 2.25-2.16(m, 1H), 2.10-2.02(m, 1H), 1.79-1.58(m, 4H), 1.12(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30%で溶媒B開始) : RT = 12.5 分, HI : 98%. hGPR40 EC_{50} = 73 nM. 実施例 86, 異性体 2 (オフホワイトの固体, 5 mg) : LC-MS分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$ についての計算値 554.19, 実測値 [M+H] 555.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 7.89(s, 1H), 7.01-6.94(m, 2H), 6.91-6.83(m, 2H), 6.27(s, 1H), 4.49(d, J=9.3 Hz, 1H), 3.89(td, J=8.9, 4.2 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.51-3.39(m, 2H), 3.20(dd, J=3.7, 2.1 Hz, 1H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.64-2.54(m, 2H), 2.41(dd, J=16.3, 9.5 Hz, 1H), 2.14-2.06(m, 1H), 1.96(dd, J=12.4, 5.8 Hz, 1H), 1.71-1.48(m, 3H), 1.01(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87-0.80(m, 3H). HPLC (直交法, 30%で溶媒B開始) : RT = 12.5 分, HI : 96%. hGPR40 EC_{50} = 599 nM. 実施例 86, 異性体 3 (オフホワイトの固体, 5 mg) : LC-MS分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$ についての計算値 554.19, 実測値 [M+H] 555.1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) ppm 8.00(s, 1H), 7.13-7.06(m, 2H), 7.01-6.92(m, 2H), 6.38(s, 1H), 4.60(d, J=9.8 Hz, 1H), 4.01(td, J=8.8, 4.1 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.60-3.50(m, 2H), 3.31(dd, J=3.5, 2.0 Hz, 1H), 2.97-2.86(m, 1H), 2.75-2.65(m, 2H), 2.52(dd, J=16.3, 9.3 Hz, 1H), 2.25-2.17(m, 1H), 2.07(d, J=6.5 Hz, 1H), 1.81-1.59(m, 3H), 1.12(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30%で溶媒B開始) : RT = 12.5 分, H

20

30

40

50

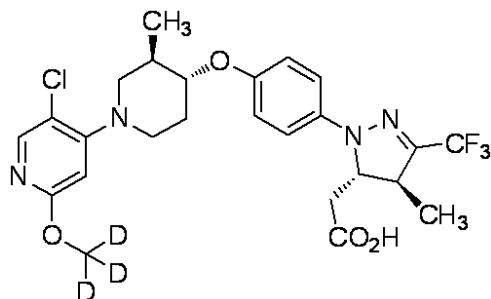
I : 95%. hGPR40 EC₅₀ = 1932 nM.

【0367】

実施例 87

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - (((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - d3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl

【化117】



10

実施例 87 (白色の泡沫状物, 60 mg) を、実施例 81 についての方法に従って製造した。LC-MS 分析: C₂₅H₂₅D₃ClF₃N₄O₄ についての計算値 543.19, 実測値 [M+H] 544.2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) ppm 7.96(s, 1H), 7.11(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.99(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48(s, 1H), 4.54-4.41(m, 1H), 4.16(td, J=8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.98(dd, J=12.7, 3.6 Hz, 2H), 3.43-3.34(m, 2H), 3.16(dd, J=13.2, 9.7 Hz, 2H), 2.76(dd, J=16.3, 3.0 Hz, 1H), 2.53(dd, J=16.3, 9.5 Hz, 1H), 2.33-2.20(m, 1H), 2.12(br. s., 1H), 1.82-1.71(m, 1H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.13(d, J=6.8 Hz, 3H). HPLC (直交法, 30%で溶媒B開始): RT = 11.6 分, HI: 100%. hGPR40 EC₅₀ = 74 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 6 nM.

20

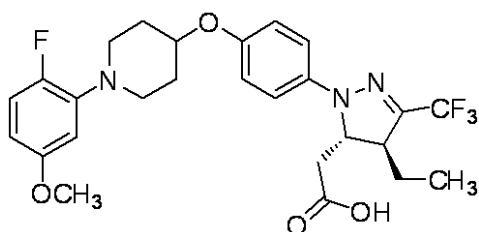
【0368】

実施例 88

2 - ((4S, 5S) - および (4R, 5R) - 4 - エチル - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (異性体 1 および 2)

30

【化118】



40

88A. 2,2,2 - トリフルオロ - N' - (4 - メトキシフェニル) アセトヒドラジド:

THF (150 mL) 中の (4 - メトキシフェニル) ヒドラジン (6.0 g, 42.1 mmol) の攪拌した懸濁液に、0 で、2,2,2 - 無水トリフルオロ酢酸 (6.44 mL, 46.3 mmol) を滴加した。得られる混合液を 0 で 2.5 時間攪拌して、次いで追加量の無水トリフルオロ酢酸 (2.38 mL, 16.9 mmol) を滴加した。0 で更に 5 分間攪拌した後に、該混合液を、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物 (6.48 g, 65.7% 収率) をオフホワイトの固体として得た: LC-MS [M+Na] 257.

【0369】

50

88B. 2,2,2-トリフルオロ-N'-(4-メトキシフェニル)アセトヒドラゾノイルクロリド:

EtOAc (120 mL) 中の 2,2,2-トリフルオロ-N'-(4-メトキシフェニル)アセトヒドラジド (6.48 g, 22.14 mmol) の攪拌した溶液に、ベンゼンスルホンクロリド (3.44 mL, 26.6 mmol) を室温に加えた。該溶液を、0 に冷却して、該溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.80 mL, 33.2 mmol) を滴加した。得られる混合液を、0 で20分間攪拌して、室温まで昇温させた。終夜室温で攪拌した後に、該混合液を、EtOAcで希釈して、飽和NaHCO₃および水で洗浄した。有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~10% EtOAc)により精製して、目的の生成物(4.22 g, 75 %収率)を、赤味を帯びた液体として得た: LC-MS [M+H] 253, 255.

10

【0370】

88C. (4S,5R)-および(4R,5S)-メチル 4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート:

ジオキサン(20 mL)中の2,2,2-トリフルオロ-N'-(4-メトキシフェニル)アセトヒドラゾノイルクロリド(1.20 g, 4.51 mmol)、(E)-メチル ペンタ-2-エノエート(1.593 g, 13.54 mmol)および炭酸銀(2.489 g, 9.03 mmol)の攪拌混合液を、真空下で超音波処理して、アルゴンで3回再充填した。該混合液を、65 に加熱して、この温度で終夜攪拌した。次いで、該混合液を、濾過して、フィルタケーキをCH₂Cl₂で濯いだ。濾液を合わせて、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(910 mg, 61.1 %収率)を、赤色を帯びた油状物として得た: LC-MS [M+H] 331.

20

【0371】

88D. ((4S,5R)および(4R,5S)-4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール:

THF (5.0 mL)およびEtOH (10 mL)中の((4S,5R)および(4R,5S)-メチル 4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(910 mg, 2.76 mmol)の攪拌した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(208 mg, 5.51 mmol)を加えた。該反応混合液を、室温で終夜攪拌して、次いで1M HClを用いてクエンチした。混合水溶液を、室温で2.5日間攪拌した。該混合液を、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(705 mg, 85 %収率)を、赤色を帯びた油状物として得た: LC-MS [M+H] 303.

30

【0372】

88E. ((4S,5R)-および(4R,5S)-4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)メチル メタンスルホネート:

CH₂Cl₂ (10.0 mL)中の((4S,5R)-および(4R,5S)-4-エチル-1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(705 mg, 2.146 mmol)の攪拌した溶液に、0 で、塩化メタンスルホン(0.251 mL, 3.22 mmol)を加えて、次いでトリエチルアミン(0.748 mL, 5.36 mmol)を加えた。得られる混合液を、該温度を室温に維持しながら、終夜攪拌した。該反応混合液を、CH₂Cl₂で希釈して、飽和NaHCO₃および水で洗浄した。有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(678 mg, 83 %収率)を、黄色味を帯びた油状物として得た: LC-MS [M+H] 381.

40

【0373】

88F. 2-((4S,5S)および(4R,5R)-4-エチル-1-(4-メトキシ

50

フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル:

((4S,5R) - および (4R,5S) - 4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート (678 mg, 1.782 mmol) の攪拌した溶液に、シアン化カリウム (239 mg, 3.56 mmol) を加えた。得られる混合液を、50 に加熱して、この温度で19時間加熱した。その後、該反応混合液を、室温で冷却して、飽和NaHCO₃で希釈して、EtOAcで抽出した。該有機抽出物を、飽和NaClで洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物(512 mg, 91%収率)を橙色の油状物として得た: LC - MS [M + H] 312.

10

【0374】

88G. 2 - ((4S,5S) - および (4R,4S) - 4 - エチル - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル:

CH₂Cl₂ (4.0 mL) 中の2 - ((4S,5S) および (4R,5R) - 4 - エチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (512 mg, 1.628 mmol) の攪拌した溶液に、-78 でアルゴン下において、三臭化ホウ素 (0.308 mL, 3.26 mmol) を滴加した。得られる混合液を、-78 にて10分間攪拌して、次いで0 に昇温させて、1時間攪拌した。この後に、反応混合液を、MeOH (20 mL) でクエンチして、室温まで昇温させて、1時間攪拌した。該混合液を、濃縮して、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(427 mg, 82%収率)を黄色の固体として得た: LC - MS [M + H] 298.

20

【0375】

88H. 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート:

CH₂Cl₂ (25 mL) 中の1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール (1.25 g, 5.55 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニル クロリド (1.270 g, 6.66 mmol) に続いてピリジン (2.244 mL, 27.7 mmol) を加えた。得られる混合液を、室温で終夜攪拌して、次いで水で洗浄して、有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(1.38 g, 65.5%収率)を白色固体として得た: LC - MS [M + H] 380.

30

【0376】

88I. 2 - ((4S,5S) - および (4R,5R) - 4 - エチル - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル:

DMF (10 mL) 中の1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (390 mg, 1.0 mmol) および2 - ((4S,5S) - および (4R,5R) - 4 - エチル - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (430 mg, 1.4 mmol) の攪拌した混合液に、炭酸セシウム (1.0 g, 3.1 mmol) を加えた。得られる混合液を、50 に加熱して、この温度で終夜攪拌した。次いで、該混合液を、水で希釈して、EtOAcで抽出した。該有機抽出物を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(206 mg, 36.5%収率)を、黄色味を帯びた油状物として得た: LC - MS [M + H] 505.

40

【0377】

50

88 J. メチル 2 - ((4 S , 5 S) - および (4 R , 5 R) - 4 - エチル - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート :

2 - ((4 S , 5 S) - および (4 R , 5 R) - 4 - エチル - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリルを、 ~ 3 M H C l / M e O H 、 M e O A c 溶液に溶解した [6 . 8 5 m L , 0 で A c C l (1 . 4 5 m L) を M e O H (5 . 4 m L) に加え、その後室温で 3 0 分間攪拌して調製した] 。得られる溶液を、室温で 3 . 5 日静置して、次いでエバポレートした。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物 (1 0 2 m g , 4 6 . 5 % 収率) を無色油状物として得た : L C - M S [M + H] 5 3 8 .

実施例 88 (異性体 1 2) :

T H F (3 . 0 m L) 中のメチル 2 - ((4 S , 5 S) - および (4 R , 5 R) - 4 - エチル - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (1 0 2 m g , 0 . 1 9 0 m m o l) の溶液に、水 (0 . 5 m L) 中の水酸化リチウム (9 . 1 m g , 0 . 3 8 m m o l) 溶液を加えた。得られる混合液を、終夜室温で攪拌した。混合液を、水で希釈して、混合水溶液の p H を、 1 M H C l 希釈液を滴加して 1 に調整した。該混合水溶液を、 C H ₂ C l ₂ で抽出して、有機抽出物を、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、濃縮して、ラセミ生成物を粘性油状物として得た。エナンチオマーを、キラル分取 S F C により分離して、実施例 88 , 異性体 1 (白色固体 , 4 2 m g , 4 1 % 収率) を得た : L C - M S [M + H] 5 2 4 . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96(m, 1H, overlapped), 6.92(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70-6.35(m, 2H), 4.53(d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.40(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.16(m, 1H), 3.00(m, 2H) 2.83(dd, J = 16.0, 3.0 Hz, 1H), 2.46(dd, J = 16.1, 10.3 Hz, 1H), 2.24-1.88(m, 4H), 1.75(m, 1H), 1.65(m, 1H) 1.37(t, J = 7.0 Hz, 3H). 分析 H P L C (Zorbax 法 , 5 0 % で溶媒 B 開始) : R T = 7 . 4 5 分 , H I : 9 6 % . h G P R 4 0 E C ₅₀ = 7 8 n M . h G P R 4 0 I P 1 E C ₅₀ = 1 8 n M .

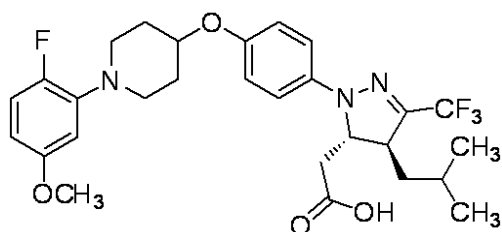
実施例 88 , 異性体 2 (白色固体 , 4 4 m g , 4 4 % 収率) : L C - M S [M + H] 5 2 4 . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96(m, 1H, overlapped), 6.92(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70-6.35(m, 2H), 4.53(d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.40(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.16(m, 1H), 3.00(m, 2H) 2.83(dd, J = 16.0, 3.0 Hz, 1H), 2.46(dd, J = 16.1, 10.3 Hz, 1H), 2.24-1.88(m, 4H), 1.75(m, 1H), 1.65(m, 1H) 1.37(t, J = 7.0 Hz, 3H). 分析 H P L C (直交法 , 0 % で溶媒 B 開始) : R T = 7 . 4 5 分 , H I : 9 8 % . h G P R 4 0 E C ₅₀ = 7 4 5 4 n M .

【 0 3 7 8 】

実施例 89

2 - ((4 S , 5 S) - および (4 R , 5 R) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - イソブチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (異性体 1 および 2)

【 化 1 1 9 】



10

20

30

40

50

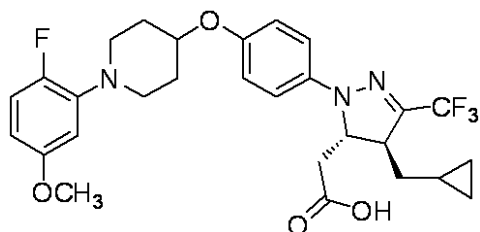
実施例 89, 異性体 1 (白色固体, 15 mg) および異性体 2 (白色固体, 16 mg) を、実施例 88 についての方法に従って、(E)-メチル 5-メチルヘキサ-2-エノエートから製造した。実施例 89, 異性体 1: LC-MS [M+H]⁺ 552. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.06(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.93(m, 3H), 6.53(dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H) 6.41(dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.52(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.32(m, 2H), 3.20(m, 1H), 2.95(m, 3H) 2.70(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.09(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.51(m, 1H), 1.40(m, 1H) 0.94(t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92(t, J = 6.2 Hz, 3H). 分析 HPLC (Zorbax法, 50%で溶媒 B 開始): RT = 8.18 分, HI: 96%. hGPR40 EC₅₀ = 7962 nM. 実施例 89, 異性体 2: LC-MS [M+H]⁺ 552. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.06(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.93(m, 3H), 6.53(dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H) 6.41(dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.52(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.32(m, 2H), 3.20(m, 1H), 2.95(m, 3H) 2.70(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.09(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.51(m, 1H), 1.40(m, 1H) 0.94(t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92(t, J = 6.2 Hz, 3H). 分析 HPLC (Zorbax法, 50%で溶媒 B 開始): RT = 8.17 分, HI: 98%. hGPR40 EC₅₀ = 390 nM.

【0379】

実施例 90

2-((4S, 5S) - および (4R, 5R) - 4-(シクロプロピルメチル) - 1-(4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) オキシ) フェニル) - 3-(トリフルオロメチル) - 4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル) 酢酸 (異性体 1 および 2)

【化 120】



90A. (E)-ベンジル 4-シクロプロピルブタ-2-エノエート:

THF (20 mL) 中の水素化ナトリウム (0.7 g, 18 mmol) の攪拌した溶液に、アルゴン下において 0 ° で、THF (5.0 mL) 中のベンジル 2-(ジメトキシホスホリル) アセテート (3.8 g, 14 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。該混合液を、それが透明な溶液に変わるまで、0 ° で 15 分間攪拌して、THF (5.0 mL) 中の 2-シクロプロピルアセトアルデヒド (1.0 g, 12 mmol) 溶液を滴加した。得られる混合液を、室温まで昇温させて、6 時間室温で攪拌した。該反応混合液を、水でクエンチして、EtOAc で抽出した。該有機抽出物を、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物 (1.3 g, 44% 収率) を無色油状物として得た: LC-MS [M+Na]⁺ 239.

【0380】

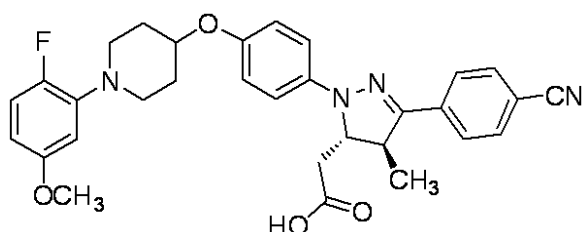
実施例 90, 異性体 1 (白色固体, 39 mg) および異性体 2 (白色固体, 45 mg) を、実施例 88 についての方法に従って、(E)-ベンジル 4-シクロプロピルブタ-2-エノエートから製造した。実施例 90, 異性体 1: LC-MS [M+H]⁺ 550. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.06(d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.92(m, 3H), 6.54(dd, J=7.2, 3.0 Hz, 1H), 6.41(dt, J=8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.77(d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.37(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.34(m, 2H), 3.28(m, 1H), 2.98(m, 2H) 2.82(dd, J = 16.0, 2.5 Hz, 1H), 2.46(dd, J=16.0, 10.3 Hz, 1H), 2.10(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.66(m, 1H), 1.48(m, 1H) 0.76(m, 1H), 0.52(m, 1H), 0.44(m, 1H), 0.19-0.08(m, 2H). 分析 HPLC (Zorbax法, 50%で溶媒 B 開始): RT = 7.89 分, HI: 98%. hGPR

40 EC₅₀ = 1626 nM. 実施例90, 異性体2: LC-MS [M+H]⁺ 550.
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.06(d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.92(m, 3H),
 6.54(dd, J=7.2, 3.0 Hz, 1H), 6.41(dt, J=8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.77(d, J = 9.9 Hz, 1H),
 4.37(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.34(m, 2H), 3.28(m, 1H), 2.98(m, 2H) 2.82(dd, J =
 16.0, 2.5 Hz, 1H), 2.46(dd, J=16.0, 10.3 Hz, 1H), 2.10(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.66
 (m, 1H), 1.48(m, 1H) 0.76(m, 1H), 0.52(m, 1H), 0.44(m, 1H), 0.19-0.08(m, 2H). 分
 析HPLC (Zorbax法, 50%で溶媒B開始): RT = 7.87分, HI: 97%. hG
 PR40 EC₅₀ = 156 nM.

【0381】

実施例91

2 - ((4S, 5S) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオ
 ロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル -
 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, TFA
 【化121】



91A. 4 - ((2 - (4 - メトキシフェニル) ヒドラゾノ) メチル) ベンゾニトリル
 :

DMF (3.5 mL) 中の4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (626 mg, 3.51
 mmol) および4 - シアノベンズアルデヒド (421 mg, 3.21 mmol) の溶液に、トリ
 エチルアミン (1.0 mL, 7.14 mmol) を加えた。該混合液を、アルゴン下において、
 47時間室温で攪拌して、水 (6.8 mL) を加えて、1時間攪拌を継続した。得られた固
 体を、濾過して、水 (6 mL) で濯いで、CH₂Cl₂ (100 mL) に溶解した。該CH
 2Cl₂ 溶液を、乾燥させて (Na₂SO₄, 終夜)、濃縮して、目的の生成物 (857
 mg, 97% 収率) を、褐色を帯びた固体として得た: LC-MS [M+H]⁺ 252.

【0382】

91B. 4 - シアノ - N' - (4 - メトキシフェニル) ベンゾヒドラゾノイルブロミド
 :

N - プロモスクシンイミド (612 mg, 3.41 mmol) を、THF (5.1 mL) 中の
 4 - ((2 - (4 - メトキシフェニル) ヒドラゾノ) メチル) ベンゾニトリル (855 mg,
 3.10 mmol) の攪拌した溶液に、0 でアルゴン下において加えた。該混合液を、
 0 で2.5時間攪拌して、次いで減圧下においてエバポレートした。シリカゲルクロマ
 トグラフィーによる精製により、目的の生成物 (650 mg, 56.6% 収率) を、褐色を
 帯びた固体として得た: LC-MS [M+H]⁺ 330, 332.

【0383】

91C. 4 - ((4S, 5R) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - ((
 S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒド
 ロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリルおよび4 - ((4R, 5S) - 1 - ((
 4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルオキサ
 ゾリジン - 3 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾ
 ニトリル:

ジオキサン (16 mL) 中の4 - シアノ - N' - (4 - メトキシフェニル) ベンゾヒドラ
 ゾノイルブロミド (416 mg, 1.121 mmol) および (S, E) - 3 - (ブタ - 2 - エ
 ノイル) - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン (300 mg, 1.271 mmol) の溶
 液を入れたフラスコを、エバキュエートして、アルゴンで再充填した。該溶液に炭酸銀 (

10

20

30

40

50

877 mg, 3.15 mmol)を加えて、得られる懸濁液を、攪拌して、50 に加熱した。この温度で14.5時間攪拌した後に、該反応混合液を、室温に冷却して、CELT E (登録商標)を通して濾過した。フィルターケーキを、EtOAc (120 mL)で濯いで、濾液および洗液を合わせて、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーに供して、4 - ((4S,5R) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル (152 mg, 28%収率)を黄色の固体として得た: LC - MS [M + H] 481.

該シリカカラムのさらなる溶出により、ジアステレオマー (270 mg, 50%収率)に続いて、4 - ((4R,5S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル (18 mg, 3%収率)を黄色の固体として得た: LC - MS [M + H] 481.

【0384】

91D. 4 - ((4S,5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル:

THF (6.0 mL)中の4 - ((4S,5R) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル (171 mg, 0.356 mmol)の溶液に、室温で、水 (1.2 mL)中の水素化ホウ素ナトリウム (83 mg, 2.172 mmol)溶液を加えた。室温で4.4時間攪拌した後に、該反応混合液を、0 に冷却して、10% KHSO₄ (10 mL)を用いてクエンチした。得られる混合水溶液を、室温に昇温させて、2時間攪拌した。該有機溶媒を、減圧下で大部分をエバポレートして、残存する混合水溶液を、CH₂Cl₂ (3x30 mL)で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物のクロマトグラフィーにより、目的の生成物 (138 mg, 99%収率)を、黄色の油状物として得た: LC - MS [M + H] 322.

【0385】

91E. ((4S,5R) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル)メチル メタンスルホネート:

CH₂Cl₂ (3.1 mL)中の4 - ((4S,5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル (138 mg, 0.35 mmol)および塩化メタンスルホニル (0.030 mL, 0.386 mmol)の溶液に、0 で、トリエチルアミン (0.078 mL, 0.557 mmol)を加えた。該混合液を、30分間0 で攪拌し、室温まで昇温させながら3.2時間攪拌した。次いで、該混合液を、EtOAc (50 mL)で希釈して、飽和NaHCO₃ (2x30 mL)および飽和NaCl (20 mL)で洗浄した。EtOAc溶液を、乾燥させて (Na₂SO₄)、エバポレートした。真空下で乾燥させて、目的の生成物 (154 mg, 91%収率)を、黄色の油状物として得た: LC - MS [M + H] 400.

【0386】

91F. 4 - ((4S,5S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル:

DMSO (1.4 mL)中の((4S,5R) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 4,5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル)メチル メタンスルホネート (154 mg, 0.320 mmol)の溶液を、シアン化カリウム (25 mg, 0.372 mmol)に加えた。該混合液を、40 に加熱して、この温度で12時間攪拌して、該混合液を、室温に冷却して、4/1のEtOAc/Hex (60 mL)で希釈して、飽和NaHCO₃ (2x30 mL)、水 (2 x 30 mL)および飽和NaC

10

20

30

40

50

1 (3 0 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物 (9 4 mg , 8 7 % 収率) を、黄色の油状物として得た : LC - MS [M + H] 3 3 1 .

【 0 3 8 7 】

9 1 G . 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル : CH_2Cl_2 (0 . 8 mL) 中の 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル (9 3 mg , 0 . 2 8 mmol) の溶液に、0 で、三フッ化ホウ素 - 硫化メチル複合体 (0 . 1 8 mL , 1 . 7 mmol) を加えた。該反応混合液を、0 で 2 0 分間攪拌して、その後室温で 2 . 7 時間攪拌した。該反応混合液を、0 に冷却して、該反応を、MeOH (6 . 0 mL)、その後 AcCl (0 . 2 mL) でクエンチした。該混合液を、室温まで昇温させて、1 . 5 時間攪拌して、エバポレートした。残留物を、EtOAc (5 0 mL) にとり、5 % NaHCO_3 (2 x 2 5 mL) および飽和 NaCl (2 0 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物 (8 7 mg , 9 7 % 収率) を、黄色の油状物として得た : LC - MS [M + H] 3 1 7 .

【 0 3 8 8 】

9 1 H . 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル メタン スルホネート : CH_2Cl_2 (6 . 2 mL) 中の 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール (1 4 6 mg , 0 . 6 2 mmol) および塩化メタンスルホニル (0 . 0 6 7 mL , 0 . 8 6 mmol) の溶液に、0 で、トリエチルアミン (0 . 1 8 mL , 1 . 2 8 5 mmol) を加えた。該混合液を、3 0 分間 0 で攪拌して、室温まで 5 . 0 時間温めながら攪拌した。その後、該混合液を、EtOAc (6 0 mL) で希釈して、飽和 NaHCO_3 (2 x 3 0 mL) および飽和 NaCl (2 0 mL) で洗浄した。EtOAc 溶液を、乾燥させて (Na_2SO_4)、エバポレートした。真空中で乾燥させて、目的の生成物 (1 8 0 mg , 9 3 % 収率) を、黄色の固体として得た : LC - MS [M + H] 3 0 4 .

【 0 3 8 9 】

9 1 I . 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル : DMF (0 . 2 5 mL) 中の 4 - ((4 S , 5 S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル (4 1 mg , 0 . 1 2 8 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (粉末 , 3 0 mg , 0 . 2 1 5 mmol) および 1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル メタンスルホネート (6 1 mg , 0 . 1 9 5 mmol) を加えた。該混合液を、8 5 に加熱して、この温度で 2 4 時間攪拌した。次いで、該混合液を、室温で冷却して、1 / 1 の EtOAc / Hex (6 0 mL) で希釈して、5 % NaHCO_3 (2 x 3 0 mL)、水 (3 0 mL) および飽和 NaCl (2 0 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (Na_2SO_4)、エバポレートした。2 つの連続したクロマトグラフィー (SiO_2 , 最初 9 5 / 5 の CH_2Cl_2 / エーテル、その後 7 / 3 の Hex / EtOAc) による精製により、目的の生成物 (2 3 mg , 3 2 . 5 % 収率) を、黄色の油状物として得た : LCMS [M + H] 5 2 4 .

【 0 3 9 0 】

9 1 J . メチル 2 - ((4 S , 5 S) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテートおよびメチル 4 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル

10

20

30

40

50

)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾエート:
 4-((4S,5S)-5-(シアノメチル)-1-(4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル(22 mg, 0.040 mmol)を、~3M HCl/MeOH、MeOAc、CH₂Cl₂溶液[6.3 mL, AcCl(1.3 mL)を3/2 CH₂Cl₂/MeOH(5.0 mL)に、0 で加えて、その後室温で30分間攪拌して調製した]に溶解した。得られる溶液を、室温で12.0時間攪拌して、次いでMeCN(6 mL)で希釈して、エバポレートした。残留物を、EtOAc(50 mL)にとり、5% NaHCO₃(2x30 mL)および飽和NaCl(20 mL)で洗浄した。粗生成物を、分取RP-HPLCにより精製した。遅く移行する成分を含む画分を合わせて、固体NaHCO₃で塩基性とし、室温で部分的にエバポレートして、大部分のMeCNを除去した。残存混合水溶液を、CH₂Cl₂(3x30 mL)で抽出して、該抽出物を合わせて、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。真空下で乾燥させて、メチル 2-((4S,5S)-3-(4-シアノフェニル)-1-(4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(6 mg, 27%収率)を黄色の固体として得た: LC-MS[M+H]⁺ 557. 速く移行する成分を含む画分を合わせて、固体NaHCO₃で塩基性とし、室温で部分的にエバポレートして、大部分のMeCNを除去した。残存混合水溶液を、CH₂Cl₂(3x30 mL)で抽出して、該抽出物を合わせて、乾燥させて(Na₂SO₄)、エバポレートした。この濃縮物を、1/1のCH₂Cl₂/MeOH(4.0 mL)に溶解して、室温で7日間静置させて、遅く移行する誘導体に変換できる。該溶液を、濃縮して、メチル 4-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾエート(10 mg, 0.015 mmol, 36.3%収率)を、黄色の固体として得た: LC-MS[M+H]⁺ 590.

【0391】

実施例91: THF(0.4 mL)および水(0.04 mL)中のメチル 2-((4S,5S)-3-(4-シアノフェニル)-1-(4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(6.0 mg, 10 μmol)の攪拌した溶液に、室温で、1.0M 水酸化リチウム水溶液(0.03 mL, 0.030 mmol)を加えた。室温で5.0時間攪拌した後に、該反応混合液を、部分的にエバポレートして、大部分のTHFを除去した。残存溶液を、水(30 mL)およびHex(10 mL)の間に分配した。水層を、1M HClの滴加により、pH2に酸性化して、CH₂Cl₂(3x30 mL)で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。該粗生成物(5.5 mg)を、分取RP-HPLCにより精製した。目的の酸を含む画分を合わせて、室温で部分的にエバポレートして、大部分のMeCNを除去した。残存混合水溶液を、CH₂Cl₂(3x30 mL)で抽出して、該抽出物を合わせて、乾燥させて(Na₂SO₄)、エバポレートした。真空下で乾燥させて、目的の生成物(3.5 mg, 51.5%収率)を、黄色の固体として得た: HPLC-50%開始B(RT 6.75, 面積% 100); LC-MS[M+H]⁺ 543. ¹H NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) 7.82(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14(m, 2H), 6.96(m, 3H), 6.69(m, 1H), 6.50(dt, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.44(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.43(m, 3H), 3.05(m, 2H), 2.83(d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.41(dd, J=16.2, 10.6 Hz, 1H), 2.17(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.32(d, J = 7.2 Hz, 3H). 分析HPLC(Zorbax法, 50%で溶媒B開始): RT = 6.75分, HI: 100%. hGPR40 EC₅₀ = 62 nM.

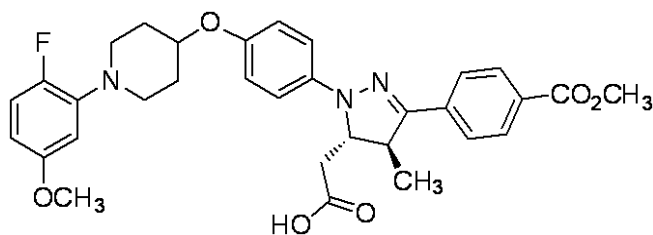
【0392】

実施例92

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピ

ペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, T F A

【化 1 2 2】



10

T H F (0 . 5 m L) および水 (0 . 0 4 m L) 中のメチル 4 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾエート (1 0 m g , 0 . 0 1 5 m m o l) の攪拌した溶液に、室温で、1 . 0 M 水酸化リチウム水溶液 (0 . 0 3 m L , 0 . 0 3 m m o l) を加えた。室温で 2 . 4 時間攪拌した後に、該混合液を、0 に冷却して、1 M H C l (0 . 0 4 m L) で酸性化した。該混合水溶液を、C H ₂ C l ₂ (4 0 m L) および水 (1 5 m L) の間に分配した。水層の p H を、1 M H C l の滴加により 2 まで調整して、この 2 相性混合液を攪拌した。有機層を集めて、水層を C H ₂ C l ₂ (2 x 2 0 m L) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、エバポレートした。粗生成物 (8 m g) を、分取 R P - H P L C により精製した。目的の酸を含む画分を合わせて、室温で部分的にエバポレートして、大部分の M e C N を除去した。残存混合水溶液を、C H ₂ C l ₂ (3 x 3 0 m L) で抽出して、抽出物を合わせて、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、エバポレートした。真空下で乾燥させて、2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, T F A (5 . 0 m g , 4 9 . 0 % 収率) を黄色の固体として得た:

20

L C - M S [M + H] 5 7 6 . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂) 8 . 03(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01(dd, J=12.1, 9.0 Hz, 1H), 6.96(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81(m, 1H), 6.58(dt, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.45(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.55(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.14(m, 2H), 2.83(dd, J = 16.3, 2.8 Hz, 1H), 2.40(dd, J=16.3, 10.4 Hz, 1H), 2.23(m, 2H), 2.03(m, 2H), 1.33(d, J = 7.1 Hz, 3H). 分析 H P L C (Z o r b a x 法, 5 0 % で溶媒 B 開始) : R T = 7 . 2 8 分, H I : 9 9 % . h G P R 4 0 E C ₅₀ = 1 3 9 n M .

30

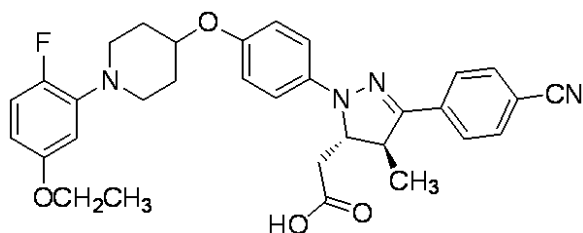
【 0 3 9 3】

実施例 9 3

2 - ((4 S , 5 S) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【化 1 2 3】

40



9 3 A . 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オール:

ピペリジン - 4 - オール (6 0 7 m g , 5 . 8 8 m m o l) 、 4 - エトキシ - 1, 2 - ジフルオロベンゼン (0 . 4 m L , 2 . 8 3 m m o l) 、 ピリジン (0 . 6 m L) および D M S O (1 .

50

2 mL) の混合液を、160 で20時間マイクロウェーブ反応器で加熱した。次いで、該混合液を、1/4のHex/EtOAc(50 mL)および2% NaHCO₃(30 mL)の間に分配した。有機層を、2% NaHCO₃(2x20 mL)および飽和NaCl(20 mL)で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、エバポレートした。シリカゲルクロマトグラフィー(3/2 Hex/EtOAc)による精製により、目的の生成物(222 mg, 32.1%収率)を無色油状物として得た: LCMS[M+H]⁺240.

【0394】

93B. 4 - ((4S, 5S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル: 10

THF(5.8 mL)中の4 - ((4S, 5S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル(310 mg, 0.970 mmol)、1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オール(368 mg, 1.492 mmol)およびトリフェニルホスフィン(420 mg, 1.585 mmol)の攪拌した溶液に、室温で、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(375 mg, 1.596 mmol)を加えた。得られる溶液を、室温で25時間攪拌して、次いでエバポレートした。残留物を、2つの連続するクロマトグラフィー(SiO₂, 最初95/5のCHCl₃/エーテル、次いで4/1~3/2のHex/EtOAc)により精製して、目的の生成物(390 mg, 74.0%収率)を、黄色の油状物として得た: LC-MS[M+H]⁺538. 20

【0395】

93C. メチル 2 - ((4S, 5S) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート:

4 - ((4S, 5S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル(389 mg, 0.716 mmol)を、~2.5 M HCl/MeOH、MeOAc、CH₂Cl₂溶液[36.6 mL, AcCl(6.6 mL)を3/2 CH₂Cl₂/MeOH(30.0 mL)に0 で添加し、次いで室温で30分間攪拌して調製した]に溶解した。得られる溶液を、6.5時間室温で攪拌して、次いで約5 mLの体積にエバポレートした。該油状残留物を、MeOH(2x20 mL)から分離して、EtOAc(100 mL)にとり、5% NaHCO₃(2x50 mL)および飽和NaCl(40 mL)で洗浄した。有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、目的の生成物(75 mg, 18%収率)を、黄色の油状物として得た: LC-MS[M+H]⁺571. 30

【0396】

実施例93: THF(0.9 mL)および水(0.09 mL)中のメチル 2 - ((4S, 5S) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート(17 mg, 0.03 mmol)の攪拌した溶液に、室温で、1.0 M 水酸化リチウム水溶液(0.09 mL, 0.09 mmol)を加えた。室温で4.5時間攪拌した後に、該反応混合液を、部分的にエバポレートして、大部分のTHFを除去した。残存混合液を、水(50 mL)およびHex(15 mL)の間に分配した。水層を、1 M HClの滴加によりpH2に酸性化して、次いでCH₂Cl₂(3x30 mL)で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を、真空下で乾燥させて、目的の生成物(16.7 mg, 92%収率)を黄色の固体として得た: LC-MS[M+H]⁺557. ¹H NMR(500 MHz, CD₂Cl₂) 7.82(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91(dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.55(m, 1H), 6.41(m, 1H), 4.48(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.97(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44(m, 1H), 3. 40

35(m, 2H), 2.96(m, 2H), 2.85(dd, J = 16.3, 2.8 Hz, 1H), 2.41(dd, J=16.3, 10.5 Hz, 1H), 2.11(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.37(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32(d, J = 7.2 Hz, 3H). 分析HPLC (Zorbax法, 0%で溶媒B開始): RT = 8.23分, HI: 98%. hGPR40 EC₅₀ = 82 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 7 nM. 急性経口ブドウ糖負荷: -56% @ 0.3 mg/kg.

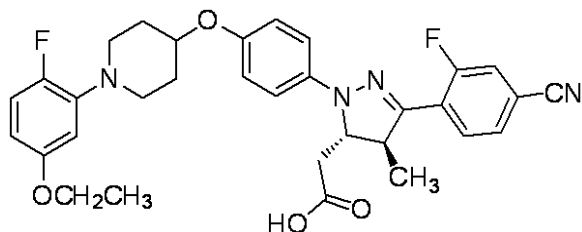
【0397】

実施例94

2 - ((4S, 5S) - 3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

10

【化124】



94A. 4 - ((4S, 5S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリルを、4 - ((4S, 5S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル (91G) の製造方法に従って、3 - フルオロ - 4 - ホルミルベンゾニトリルから製造した: LC-MS [M+H] 335.

20

【0398】

実施例94 (黄色の固体, 11.7 mg) を、実施例93 についての方法に従って、4 - ((4S, 5S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリルから製造したが、最終の酸の精製は、反応混合液を酸性化し、CH₂Cl₂により抽出して、クロマトグラフィー (SiO₂, 95/5のCHCl₃/MeOH) を行なった。LC-MS [M+H] 575. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) 8.16(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49(dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 7.18(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.99(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95(dd, J=12.4, 8.8 Hz, 1H), 6.55(dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.44(dt, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.53(d, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 4.01(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.58(m, 1H), 3.37(m, 2H), 2.99(m, 2H), 2.89(dd, J = 16.3, 2.9 Hz, 1H), 2.49(dd, J=16.3, 10.3 Hz, 1H), 2.14(m, 2H), 1.97(m, 2H), 1.41(t, J = 7.0 Hz, 3H). 1.32(d, J = 7.2 Hz, 3H). 分析HPLC (Zorbax法, 0%で溶媒B開始): RT = 8.16分, HI: 100%. hGPR40 EC₅₀ = 59 nM.

30

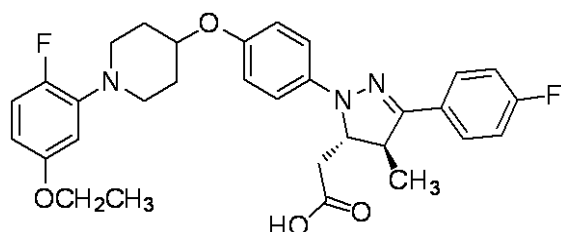
【0399】

実施例95

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

40

【化 1 2 5】



95A. 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリルを、4 - ((4 S , 5 S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル (実施例 91G) の製造方法に従って、4 - フルオロベンズアルデヒドおよび (4 - ブロモフェニル) ヒドラジンから製造した。LC - MS [M + H] 372 , 374 .

【 0 4 0 0 】

95B. 2 - ((4 S , 5 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル :

DMF (15 mL) 中の 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (511 mg , 1.373 mmol) の攪拌した溶液に、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (558 mg , 2.196 mmol)、酢酸カリウム (404 mg , 4.12 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) ジクロリドジクロロメタン錯体 (56.5 mg , 0.069 mmol) を加えた。得られる反応混合液を、アルゴンで3回パージして、次いで80 に加熱した。この温度で終夜攪拌した後、該反応混合液を、室温に冷却して、水で希釈して、CH₂Cl₂で抽出した。有機性抽出物を合わせて、飽和NaClで洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物 (447 mg , 72.2 % 収率) を、黄色味を帯びた固体として得た : LC - MS [M + H] 420 .

【 0 4 0 1 】

95C. 2 - ((4 S , 5 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル :

酢酸エチル (10.0 mL) 中の 2 - ((4 S , 5 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (447 mg , 0.991 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、30 % 過酸化水素 (3.04 mL , 29.7 mmol) を2分間かけて加えた。得られる溶液を、室温で5時間攪拌した。この時点で、該反応混合液を0 に冷却して、亜硫酸ナトリウム水溶液をゆっくりと加えてクエンチした。該混合水溶液を、水で希釈して、CH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物を合わせて、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 60 % EtOAc / Hex) による精製により、目的の生成物 (226 mg , 73.7 % 収率) を暗色固体として得た : LC - MS [M + H] 310 .

【 0 4 0 2 】

実施例 95 (黄色の固体 , 10 mg) を、実施例 93 についての方法に従って、2 - ((4 S , 5 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリルから製造した。得られる TFA 塩を、等量の LiOH を用いて処理して、水で希釈して、この混合水

10

20

30

40

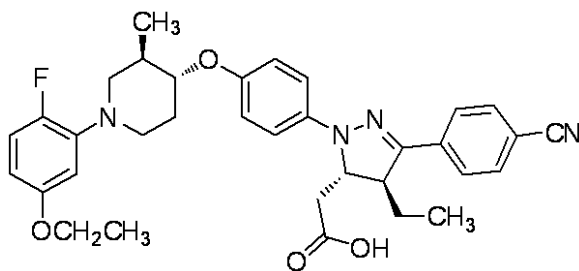
50

溶液のpHを、1 M HClを滴加することにより2に調整した。該混合水溶液を、CH₂Cl₂で抽出して、有機抽出物を乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮した。LC-MS [M+H]⁺ 550. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.72(m, 2H), 7.09(m, 4H), 6.92(m, 3H), 6.55(m, 1H), 6.40(m, 1H), 4.38(m, 2H), 3.99(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.36(m, 3H), 2.97(m, 2H), 2.84(dd, J = 16.0, 2.9 Hz, 1H), 2.36(dd, J=16.0, 10.5 Hz, 1H), 2.11(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.40(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32(d, J = 7.1 Hz, 3H). 分析HPLC (Zorbax法, 0%で溶媒B開始): RT = 8.81分, HI: 97%. HGP R40 EC₅₀ = 108 nM.

【0403】

実施例99

2 - ((4S, 5S) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - エチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸
【化126】



99A. (E) - ペンタ - 2 - エン酸無水物:

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の (E) - ペンタ - 2 - エン酸 (5 g, 48.9 mmol) の攪拌した溶液に、トリエチルアミン (6.82 mL, 48.9 mmol) を加えた。得られる溶液を、アルゴンでパージして、次いで0℃に冷却した。トリホスゲン (2.90 g, 9.79 mmol) を、少しずつゆっくりと加えて、添加完了の後に、得られる混合液を、室温まで昇温させて、アルゴン下において終夜攪拌した。溶媒を、窒素を該反応混合液に吹き込んで除去して、該残留白色固体を、EtOAc (20 mL) にとった。得られる懸濁液を、濾過して、フィルターケーキを、Et₂Oで濯いだ。濾液を合わせて、濃縮して、目的の生成物 (5.10 g, 定量的収量) を橙色の液体として得た: LC-MS [M+Na]⁺ 205.

【0404】

99B. (S, E) - 3 - (ペンタ - 2 - エノイル) - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン:

THF (50 mL) 中の (S) - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン (3.8 g, 23 mmol)、塩化リチウム (1.017 g, 24 mmol) およびトリエチルアミン (4.32 mL, 31 mmol) の僅かに懸濁した溶液に、-20℃で、(E) - ペンタ - 2 - エン酸無水物 (5.09 g, 27.9 mmol) を滴加した。添加が完了した後に、冷浴を外して、該混合液を、室温まで昇温させた。この混合液を、室温で2.5日間攪拌して、得られる粘性懸濁液を、EtOAcで希釈した。該混合液を、0.2 M HCl、飽和NaHCO₃、水および飽和NaClで順に洗浄した。有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮して、橙色の液体を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物 (4.37 g, 76%収率) を白色固体として得た: LC-MS [M+H]⁺ 246.

【0405】

99C. 4 - ((4S, 5S) - 5 - (シアノメチル) - 4 - エチル - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリルを、4 - ((4S, 5S) - 5 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル (91 G) の製造方法に従って、(S, E) - 3 - (ペンタ - 2 - エノイル) - 4 - フェニルオキサ

10

20

30

40

50

ゾリジン - 2 - オンから製造した：LC - MS [M + H] 331.

【0406】

実施例99（黄色の固体，5.0 mg）を、分取RP - HPLCによる精製を必要としないこと以外は実施例93についての方法に従って、4 - （（4S, 5S） - 5 - （シアノメチル） - 4 - エチル - 1 - （4 - ヒドロキシフェニル） - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル）ベンゾニトリルおよび（3R, 4S） - 1 - （5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル） - 3 - メチルピペリジン - 4 - オールから製造した：LC - MS [M + H] 585. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 選択したピーク) 7.80(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91, 1H, overlapped), 6.53(m, 1H), 6.40(m, 1H), 4.58(m, 1H), 3.98(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.83(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.32(m, 1H), 2.87(dd, J = 15.8, 3.0 Hz, 1H), 2.81(m, 1H, overlapped), 2.39(dd, J = 15.8, 10.4 Hz, 1H), 1.40(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13(d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97(t, J = 7.3 Hz, 3H). 分析HPLC (Zorbax法, 50%で溶媒B開始) : RT = 8.47分, HI : 98%. hGPR40 EC₅₀ = 25 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 20 nM.

10

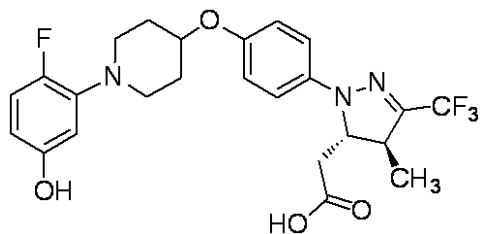
【0407】

実施例102

2 - （（4S, 5S） - 1 - （4 - （（1 - （2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル）ピペリジン - 4 - イル）オキシ）フェニル） - 4 - メチル - 3 - （トリフルオロメチル） - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル）酢酸

20

【化127】



102A. エチル 2 - （（4S, 5S） - 1 - （4 - （（1 - （2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル）ピペリジン - 4 - イル）オキシ）フェニル） - 4 - メチル - 3 - （トリフルオロメチル） - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル）アセテート：

30

EtOH (0.86 mL) の溶液に、塩化アセチル (0.18 mL, 2.6 mmol) を加えて、無水HClを生成させた。添加後に、該混合液を、室温まで昇温させて、2 - （（4S, 5S） - 1 - （4 - （（1 - （2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル）ピペリジン - 4 - イル）オキシ）フェニル） - 4 - メチル - 3 - （トリフルオロメチル） - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル）酢酸（実施例1, 0.044 g, 0.086 mmol）を加えた。該混合液を、室温で1.5時間攪拌した。該反応混合液を、エバポレートして、乾固させた。残留物を、CH₂Cl₂ (0.6 mL) に溶解して、-78 に冷却して、BBr₃ (0.8 mL, 8.46 mmol) を加えた。該反応混合液を、2時間攪拌して、-40 に終夜温めた。該反応溶液を、氷上に注ぎ入れて、30分間攪拌した後、該混合液を、酢酸エチルで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄して、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートして、黄色の油状物(85 mg)を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、透明な油状物として目的の生成物(25 mg)を得た。分析. C₂₆H₂₉F₄N₃O₄ についての計算値：523.21, LCMS obs. [M + H] = 524.1.

40

【0408】

実施例102：アセトニトリル(0.3 mL)および水(0.2 mL)中のエチル 2 - （（4S, 5S） - 1 - （4 - （（1 - （2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル）ピペリジン - 4 - イル）オキシ）フェニル） - 4 - メチル - 3 - （トリフルオロメチル） - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル）アセテート(0.01 g, 0.019 mmol

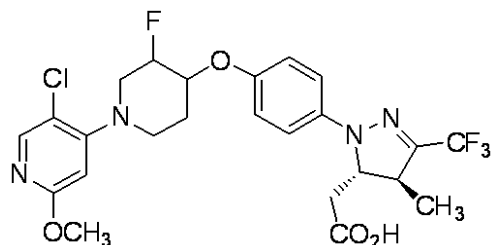
50

の溶液に、水酸化リチウム (3 mg, 0.1 mmol) を加えて、該混合液を、1 時間攪拌した。該反応混合液を、アセトニトリルおよび 1 N HCl で希釈して、該混合液を、分取逆相 HPLC により精製した。生成物を含有する画分を、エバポレートして、アセトニトリルを除去した。水層を、2 x CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、この有機層をデキャンテーションした。該溶液を、エバポレートして、白色の泡沫状物 (8 mg) を得て、これをアセトニトリルおよび 3 M HCl (水溶液) 中に再溶解させた。該混合液を、5 分間攪拌して、次いでエバポレートし、終夜吸引して、2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (8 mg) を、白色固体として得た。LCMS 分析・C₂₄H₂₅F₄N₃O₄ についての計算値: 495.18; 実測値 [M + H] = 496.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) 7.61(br. s., 1H), 7.12-6.89(m, 2H), 6.84(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.70(br. s., 1H), 4.50(br. s., 1H), 4.28(d, J=9.6 Hz, 1H), 3.67(br. s., 2H), 3.33(br. s., 2H), 3.18(br. s., 1H), 2.58(dd, J=16.4, 3.3 Hz, 2H), 2.34(dd, J=16.4, 9.6 Hz, 4H), 1.15(d, J=7.3 Hz, 3H). 分析 HPLC (直交法): RT = 10.2 分, HI: 98%. hGPR40 EC₅₀ = 190 nM.

【0409】

実施例 A1 (異性体 1) および (異性体 2)

2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸, HCl
【化 128】



A1A. ベンジル 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート:

DMF (4 mL) 中のベンジル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.3 g, 5.4 mmol) の溶液に、クロロトリメチルシラン (0.8 mL, 6.53 mmol) に続いてトリエチルアミン (1.5 mL, 10.89 mmol) を加えた。得られる均質混合液を、80 に温めて、16 時間攪拌した。冷たい混合液を、ヘキサン (50 mL) で希釈して、飽和 NaHCO₃ (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、次いで MgSO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、ベンジル 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (1.5 g, 4.91 mmol, 90% 収率) を透明な油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.22-7.08(m, 5H), 4.98-4.94(m, 2H), 4.60(br. s., 1H), 3.77(q, J=2.3 Hz, 2H), 3.42(t, J=5.6 Hz, 2H), 1.94(br. s., 2H), 0.04 - 0.04(m, 9H).

【0410】

A1B. ベンジル 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート:

アセトニトリル (31 mL) 中のベンジル 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (1.5 g, 4.98 mmol) の溶液に、室温で、SELECTFLUOR (登録商標) (2.1 g, 5.97 mmol) を 10 分かけて滴加した。該混合液を、2 時間攪拌して、次いで濃縮乾固させて、EtOAc およびブラインに分配した。この水層を、EtOAc で抽出して、有機相を合わせて、ブラインで洗浄して、MgSO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、ベンジル 3 - フルオロ - 4 - オ

キソピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.2 g , 4.78 mmol , 96 % 収率) を固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 7.51-7.30(m, 5H), 5.27-5.16(m, 2H), 4.97-4.70(m, 1H), 4.47(br. s., 1H), 4.33-4.18(m, 1H), 3.59-3.28(m, 2H), 2.72-2.41(m, 2H) .

【 0 4 1 1 】

A 1 C . ベンジル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート :

MeOH (7 mL) 中のベンジル 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (880 mg , 3.50 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (130 mg , 3.50 mmol) をゆっくりと加えた。1時間後に、10 % KHSO_4 (10 mL) を、反応混合液にゆっくりと加えた。該混合液を、EtOAc (2x30 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮して、ベンジル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (870 mg , 3.44 mmol , 98 % 収率) を得た。LC - MS分析 . $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ についての計算値 , 実測値 [M + H] 253.26 254. ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 7.47-7.27(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.75-4.52(m, 1H), 4.07-3.68(m, 3H), 3.61-3.04(m, 2H), 2.22(d, J=5.0 Hz, 1H), 1.93-1.63(m, 2H) .

【 0 4 1 2 】

A 1 D . ベンジル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート :

DCM (1.6 mL) およびトリエチルアミン (670 μl , 4.86 mmol) 中のベンジル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (410 mg , 1.62 mmol) の溶液に、tert - ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (390 μl , 1.70 mmol) を0 で加えた。1時間後に、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) を、該反応混合液にゆっくりと加えた。混合液を、EtOAc (2x30 mL) で抽出して、有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (Na_2SO_4) 、濾過して、濃縮して、ベンジル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (450 mg , 1.224 mmol , 76 % 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 7.36-7.20(m, 5H), 5.05(s, 2H), 4.43-4.22(m, 1H), 4.07-3.96(m, 1H), 3.88-3.62(m, 2H), 3.59-3.24(m, 2H), 1.75-1.50(m, 2H), 0.84(s, 9H), 0.02-0.05(m, 6H) .

【 0 4 1 3 】

A 1 E . 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン :

MeOH (12 mL) 中のベンジル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (440 mg , 1.20 mmol) およびPd/活性炭 (127 mg , 0.120 mmol) の混合液を、 H_2 で30分間パージして、 H_2 気圧下にて、室温で1時間攪拌した。該混合液を、CELITE (登録商標) を通して濾過して、EtOAc (30 mL) およびMeOH (30 mL) で洗浄して、濃縮して、4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン (270 mg , 1.157 mmol , 97 % 収率) を透明な油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 4.50-4.27(m, 1H), 3.97-3.77(m, 1H), 3.19-3.05(m, 1H), 2.93(ddd, J=13.1, 6.3, 4.1 Hz, 1H), 2.82-2.65(m, 2H), 2.62-2.46(m, 1H), 1.73-1.50(m, 2H), 0.88(s, 9H), 0.00(d, J=3.8 Hz, 6H) .

【 0 4 1 4 】

A 1 F . 4 - (4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン :

THF (1.7 mL) 中の4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - フルオロピペリジン (194 mg , 0.83 mmol) 、4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン (185 mg , 0.83 mmol) およびSphos pre.catalyst (6 mg , 8.3 μmol)

10

20

30

40

50

1) の混合液を、アルゴンでパージして、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中の1M溶液, 1 mL, 1.0 mmol)を加えた。該反応溶液を、70 で2時間加熱して、この反応混合液に飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)をゆっくりと加えた。混合液を、EtOAc(2x10 mL)で抽出して、有機性抽出物を合わせて、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、4-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン(182 mg, 0.49 mmol, 58%収率)を得た。LC-MS分析・C₁₇H₂₈ClFN₂O₂Siについての計算値 374.16, 実測値[M+H] 374.9.

【0415】

10

A1G. 1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-オール:

THF(1.0 mL)中の4-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン(192 mg, 0.51 mmol)の混合液に、TBAF(0.6 mL, 0.61 mmol)を加えた。該反応混合液を、23 で2時間攪拌して、この反応混合液に飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)をゆっくりと加えた。次いで、該混合液を、EtOAc(2x10 mL)で抽出して、有機性抽出物を合わせて、水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-オール(110 mg, 0.42 mmol, 82%収率)を、白色の泡沫状物として得た。LC-MS分析・C₁₁H₂₄ClFN₂O₂についての計算値 260.07, 実測値[M+H] 261.0.

20

【0416】

A1H. メチル 2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート:

トルエン(2.2 mL)中のメチル 2-((4S,5S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(86 mg, 0.27 mmol)および1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-オール(47 mg, 0.18 mmol)の溶液に、トリブチルホスフィン(75 μ l, 0.29 mmol)を加えた。(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン)(73 mg, 0.29 mmol)を、攪拌しながら、少量ずつ反応混合液に加えて、この反応混合液を50 で120分間加熱した。該混合液を、室温に冷却して、ヘキサン(6 mL)を、混合液に加えて、白色固体を形成させた。該混合液を、濾過して、濾液を濃縮した。クロマトグラフィーによる精製により、メチル 2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)アセテート(20 mg, 0.036 mmol, 20%収率)を白色の泡沫状物として得た。LC-MS分析・C₂₅H₂₇ClF₄N₄O₄についての計算値 558.2, 実測値[M+H] 559.2. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.97-7.87(m, 1H), 7.04-6.97(m, 2H), 6.93-6.86(m, 2H), 6.23(s, 1H), 4.86-4.61(m, 1H), 4.31(ddd, J=10.6, 7.5, 3.6 Hz, 2H), 3.87-3.79(m, 3H), 3.70-3.58(m, 4H), 3.41-3.26(m, 1H), 3.20-3.09(m, 2H), 2.95-2.87(m, 1H), 2.72(dd, J=16.1, 3.1 Hz, 1H), 2.34(dd, J=16.1, 10.1 Hz, 1H), 2.25-2.13(m, 1H), 1.91-1.82(m, 1H), 1.27(d, J=7.0 Hz, 3H).

30

40

【0417】

実施例 A1 (異性体 1) および (異性体 2):

THF(0.3 mL)および水(30 μ l)中のメチル 2-((4S,5S)-1-(

50

4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (18 mg , 0.032 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、2 N LiOH 溶液 (40 μ l , 0.081 mmol) を加えた。該反応混合液を、室温で16時間攪拌した。次いで、1 N HCl (80 μ l , 0.081 mmol) を、0 で pH = 4 ~ 5 まで加えて、次いで室温まで温めた。溶媒を、エバポレートして、残留物を EtOAc で3回抽出した。有機性部分を、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過して、濃縮した。ジアステレオマーを、キラル分取 SFC により分離して、実施例 A 1 , 異性体 1 および異性体 2 を、1つの立体異性体としてを得た。

実施例 A 1 , 異性体 1 (白色固体 , 5 mg) 。 LC - MS 分析 . C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₄ についての計算値 544.2 , 実測値 [M + H] 545.2 . ¹H NMR (400 MHz , CD₃CN) 8.03(s, 1H), 7.20-6.97(m, 4H), 6.43(s, 1H), 4.94-4.73(m, 1H), 4.58-4.41(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.80-3.69(m, 1H), 3.48-3.30(m, 2H), 3.19(dt, J=12.4, 7.3 Hz, 1H), 3.11-3.02(m, 2H), 2.31-2.22(m, 2H), 1.91-1.79(m, 2H), 1.36-1.30(m, 3H) . HPLC (直交法 , 50 % で溶媒 B 開始) : RT = 9.2 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 184 nM .

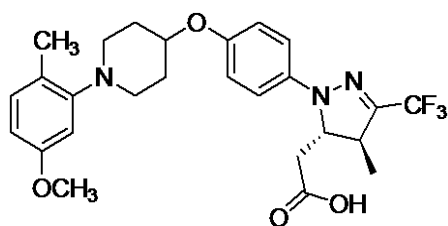
実施例 A 1 , 異性体 2 : (白色固体 , 5 mg) . LC - MS 分析 . C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₄ についての計算値 544.2 , 実測値 [M + H] 545.2 . ¹H NMR (400 MHz , CD₃CN) 8.03(s, 1H), 7.15-6.92(m, 4H), 6.43(s, 1H), 4.92-4.58(m, 1H), 4.47(br. s., 2H), 3.87(s, 3H), 3.81-3.66(m, 1H), 3.46-3.30(m, 2H), 3.24-3.13(m, 2H), 3.10-3.00(m, 2H), 2.08(d, J=7.0 Hz, 2H), 1.84(dd, J=8.7, 3.9 Hz, 1H), 1.35-1.30(m, 3H) . HPLC (直交法 , 50 % で溶媒 B 開始) : RT = 9.1 分 , HI : 100 % . hGPR40 EC₅₀ = 218 nM .

【 0 4 1 8 】

実施例 A 2

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - (1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【 化 1 2 9 】



A 2 A . 1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - オン

丸底フラスコに、5 - メトキシ - 2 - メチルアニリン (265 mg , 1.93 mmol) 、 K₂CO₃ (40 mg , 0.29 mmol) およびエタノール (2.5 mL) を加えた。この混合液に、100 で、水 (1 mL) 中の 1 - ベンジル - 1 - メチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - イウム , ヨウ化物塩 (960 mg , 2.9 mmol) のスラリーを20分かけて加えて、攪拌および加熱を1時間続けた。該溶液を、室温に冷却して、次いでそれをCH₂Cl₂ (2 x 20 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブライン (20 mL) で洗浄して、MgSO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (120 mg , 0.55 mmol , 28 % 収率) を透明な油状物として得た。LC - MS 分析 . C₁₃H₁₇NO₂ についての計算値 : 219.1 , 実測値 [M + H] 220.1 . ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 7.15(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.69-6.54(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.23(t, J=6.1 Hz, 4H), 2.63(t, J=6.1 Hz, 4H), 2.33(s, 3H) .

【 0 4 1 9 】

A 2 B . 1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - オール

丸底フラスコに、1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - オン (110 mg, 0.49 mmol)、THF (2 mL) および NaBH₄ (19 mg, 0.49 mmol) を加えて、該溶液を、室温で30分間攪拌した。該反応を、水 (1 mL) でクエンチして、該混合液を、EtOAc (30 mL) および水 (15 mL) の間に分配した。有機層を分離して、ブライン (10 mL) で洗浄して、MgSO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - オール (95 mg, 0.43 mmol, 87% 収率) を、透明な油状物として得た。LC-MS 分析。C₁₃H₁₉NO₂ についての計算値: 221.3, 実測値 [M+H] 222.2. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.09(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.62(d, J=2.8 Hz, 1H), 6.55(dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.86(d, J=3.3 Hz, 1H), 3.18-3.06(m, 2H), 2.79-2.65(m, 2H), 2.27-2.23(m, 3H), 2.10-1.99(m, 2H), 1.75(dtd, J=12.7, 9.3, 3.7 Hz, 2H), 1.48(br. s., 1H).

【0420】

A2C. メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - (1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート

丸底フラスコに、1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - オール (35 mg, 0.16 mmol)、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (50 mg, 0.16 mmol)、トルエン (1 mL)、Bu₃P (0.062 mL, 0.25 mmol) および 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (63.8 mg, 0.253 mmol) を加えた。該混合液を、65 °C で1時間攪拌した。該反応溶液を、冷却して、ヘプタンで希釈した。該混合液を、濾過して、該濾液を、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - (1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (45 mg, 0.087 mmol, 55% 収率) を、透明な油状物として得た。LC-MS 分析。C₂₇H₃₂F₃N₃O₄ についての計算値: 519.2, 実測値 [M+H] 520.2.

【0421】

実施例 A2: 丸底フラスコに、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - (1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (45 mg, 0.087 mmol)、2 M LiOH (0.26 mL, 0.52 mmol) および THF (1 mL) を加えた。該反応溶液を、室温で1.5時間攪拌して、この溶液を、1 N HCl で pH < 4 に酸性化した。混合液を、EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄して、次いでそれを MgSO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。残留物を、分取 HPLC により精製して、2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - (1 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (31 mg, 0.062 mmol, 71% 収率) を得た。LC-MS 分析。C₂₆H₃₀F₃N₃O₄ についての計算値: 505.2, 実測値 [M+H] 506.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.12-7.03(m, 3H), 6.99(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.59(br. s., 1H), 6.55(dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.45(d, J=3.9 Hz, 2H), 3.72(s, 4H), 3.39-3.33(m, 2H), 3.05(d, J=4.4 Hz, 2H), 2.78(t, J=9.9 Hz, 2H), 2.66(dd, J=16.2, 3.0 Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 2.05(br. s., 2H), 1.85-1.72(m, 2H), 1.27(d, J=6.9 Hz, 3H). h G P R 4 0 E C₅₀ = 161 nM.

【0422】

実施例 A3

2 - ((4S, 5S) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ -

10

20

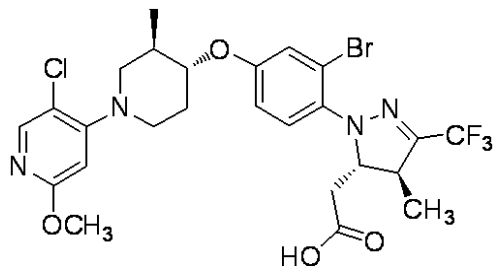
30

40

50

2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニ
ル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール
- 5 - イル) 酢酸

【化 1 3 0】



10

A 3 A . (4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - (((t e r t - ブチル
ジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5
- ジヒドロ - 1 H - ピラゾール :

ジクロロメタン (2.7 mL) 中の ((4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4
- メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イ
ル) メタノール (1 G , 285 mg , 0.845 mmol) およびイミダゾール (151 mg ,
2.198 mmol) の溶液に、室温で、CH₂Cl₂ (1.4 mL) 中の t e r t - ブチルジ
メチルシリル クロリド (171 mg , 1.10 mmol) の溶液を滴加した。該反応混合液を
、19時間室温で攪拌した。この後に、混合液を、E t O A c (70 mL) で希釈して、
飽和 N a H C O₃ (2 x 30 mL) および飽和 N a C l (20 mL) で洗浄した。有機層を
、乾燥させて (N a₂ S O₄) 、エバポレートした。粗生成物のクロマトグラフィー (S
i O₂ , 9 / 1 Hex / エーテル) により、(4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル)
- 5 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (ト
リフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (351 mg , 92% 収率)
を、無色油状物として得た : L C - M S [M + H] 451 , 453 .

20

【 0 4 2 3 】

A 3 B . (4 S , 5 R) - 5 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチ
ル) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H -
ピラゾール :

30

D M F (1.4 mL) 中の (4 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - (((t
e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメ
チル) - 4,5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール (351 mg , 0.778 mmol) 、ビス (ピ
ナコラト) ジボロン (230 mg , 0.897 mmol) および酢酸カリウム (232 mg , 2
.340 mmol) の懸濁液を入れたフラスコを、エバキュエートして、アルゴンで再充填し
た。ジクロロメタン (32 mg , 0.039 mmol) との [1,1 - ビス (ジフェニルホスフ
イノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) 錯体を、この懸濁液に加えて、混合液を
、アルゴン下において5分間超音波処理により、脱気して、該混合液を、80 に加熱し
て、この温度で6.0時間攪拌した。この時点で、該反応混合液を、更に12時間、攪拌
しながら室温に冷却した。該反応混合液を、C E L I T E (登録商標) を通して濾過して
、フィルターケーキを、E t O A c (80 mL) で濯いだ。濾液および洗液を合わせて、
10% N a₂ C O₃ (2 x 40 mL) 、水 (40 mL) および飽和 N a C l (40 mL) で
洗浄して、乾燥させて (N a₂ S O₄) 、エバポレートした。CH₂Cl₂ (2.1 mL)
中の残留物およびイミダゾール (116 mg , 1.69 mmol) の溶液に、室温で、CH₂
Cl₂ (1.1 mL) 中の t e r t - ブチルジメチルシリル クロリド (132 mg , 0.8
5 mmol) 溶液を滴加した。該反応混合液を、室温で14時間攪拌して、次いで E t O A
c (80 mL) で希釈して、飽和 N a H C O₃ (2 x 40 mL) および飽和 N a C l (40
mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (N a₂ S O₄) 、エバポレートした。粗生成物

40

50

を、クロマトグラフィーに供して (SiO_2 , 95/5 ~ 9/1 Hex/エーテル)、
 (4S, 5R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 -
 メチル - 1 - (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) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール
 (318 mg, 82% 収率) を、無色油状物として得た: LC - MS [M + H] 499.
 【0424】

A3C. 4 - ((4S, 5R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ)
) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラ
 ゴール - 1 - イル) フェノール:

EtOAc (2.0 mL) 中の (4S, 5R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール (227 mg, 0.455 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、30% 過酸化水素 (0.7 mL, 6.85 mmol) を滴加した。該反応混合液を、室温で21時間攪拌した。この後に、該混合液を、0 に冷却して、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (11 mL) で処理した。得られる混合水溶液を、2時間室温で攪拌して、次いで EtOAc (3x40 mL) で抽出した。該有機抽出物を、飽和 NaCl (20 mL) で洗浄して、乾燥させて (Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物のクロマトグラフィー (SiO_2 , 7/3 Hex/EtOAc) により、4 - ((4S, 5R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール (156 mg, 88% 収率) を、白色固体として得た: LC - MS [M + H] 389.

【0425】

A3D. 3 - ブロモ - 4 - ((4S, 5R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール:

CH_2Cl_2 (2.3 mL) 中の 4 - ((4S, 5R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール (44.5 mg, 0.115 mmol) の攪拌した溶液に、0 で、ピリジニウムブロミドペルブロミド (41 mg, 0.115 mmol) を、3分割して加えた。その1部を添加した後に該溶液は紫色に変色し、この溶液が透明になるまで攪拌した後、次の1部を加えた。最終部を添加した後に、該反応混合液を、脱色するまで攪拌して、次いで10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4.0 mL) でクエンチした。混合水溶液を、室温まで昇温させて、30分間攪拌した。最終混合液を、EtOAc (50 mL) および水 (10 mL) の間に分配した。有機層を、5% NaHCO_3 (2x30 mL)、飽和 NaCl (20 mL) で洗浄して、乾燥させて (Na_2SO_4)、エバポレートした。 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 中の残留溶液に、室温で、 CH_2Cl_2 (0.25 mL) 中の tert - ブチルジメチルシリルクロリド (32 mg, 0.206 mmol) 溶液を滴加した。該反応混合液を、7.3時間室温で攪拌した。この時に、ジクロロメタン (0.25 mL) 中の追加のイミダゾール (28 mg, 0.407 mmol) および tert - ブチルジメチルシリルクロリド (32 mg, 0.206 mmol) 溶液を加えて、室温で更に11時間攪拌し続けた。該混合液を、EtOAc (50 mL) で希釈して、飽和 NaHCO_3 (2x20 mL) および飽和 NaCl (20 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (Na_2SO_4)、エバポレートした。DMF (0.45 mL) 中の得られる残留溶液に、水 (0.05 mL) に続いて炭酸セシウム (30 mg, 0.092 mmol) を加えた。得られる黄色の溶液を、26時間室温で攪拌した。この後に、該溶液を、エーテル (40 mL) で希釈して、飽和 NaCl (20 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (Na_2SO_4)、エバポレートして、粗生成物を、クロマトグラフィーに供して (SiO_2 , 4/1のHex/EtOAc)、異性体臭化アリール (30 mg) の混合液を得た。この異性体混合液を、クロマトグラフィー (SiO_2 , 96/4の CHCl_3 /エーテル) により分離して、3 -

ブromo - 4 - ((4 S , 5 R) - 5 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ)
メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) フェノール (11 mg , 14.21% 収率) を、無色油状物として得た :
LC - MS [M + H] 467 , 469 .

【 0426 】

A3E . 4 - ((3 R , 4 R) - 4 - (3 - ブromo - 4 - ((4 S , 5 R) - 5 - (((tert -
ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロ
メチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ) - 3 - メチル
ピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン :

THF (0.2 mL) 中の 3 - ブromo - 4 - ((4 S , 5 R) - 5 - (((tert - ブ
チルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4
, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノール (10.2 mg , 0.022 mmol)、
(3 R , 4 S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチ
ルピペリジン - 4 - オール (81 I , 11 mg , 0.042 mmol) およびトリフェニルホ
スフィン (13 mg , 0.049 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、ジ - tert - ブチ
ルアゾジカルボキシレート (11 mg , 0.047 mmol) を加えた。得られる溶液を、5
9 時間室温で攪拌して、次いでエバポレートした。残留物をクロマトグラフィーに付し
て (SiO₂ , 96 / 4 CHCl₃ / エーテル)、4 - ((3 R , 4 R) - 4 - (3 - ブ
romo - 4 - ((4 S , 5 R) - 5 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メ
チル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) フェノキシ) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メ
トキシピリジン (14 mg , 66% 収率) を、無色油状物として得た : LC - MS [M +
H] 705 , 707 , 709 .

【 0427 】

A3F . ((4 S , 5 R) - 1 - (2 - ブromo - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - ク
ロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ)
フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラ
ゾール - 5 - イル) メタノール :

4 - ((3 R , 4 R) - 4 - (3 - ブromo - 4 - ((4 S , 5 R) - 5 - (((tert -
ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)
- 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ) - 3 - メチルピペリジ
ン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジンを、~ 1.1 M HCl / MeOH、
MeOAc 溶液 [3.25 mL , AcCl (0.25 mL) を MeOH (3.0 mL) に 0 で
加えて、次いで室温で 30 分間攪拌して調製した] に溶解した。得られる溶液を、室温で
、12 時間置いた。この後に、該溶液を、MeCN (4 mL) で希釈し、エバポレートし
た。残留物を、EtOAc (40 mL) にとり、5% NaHCO₃ (2x20 mL) およ
び飽和 NaCl (20 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮
した。粗生成物のクロマトグラフィー (SiO₂ , 4 / 1 ~ 7 / 3 Hex / EtOAc)
の精製により、((4 S , 5 R) - 1 - (2 - ブromo - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 -
クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オ
キシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H
- ピラゾール - 5 - イル) メタノール (9 mg , 82% 収率) を、無色油状物として得た
: LC - MS [M + H] 591 , 593 .

【 0428 】

A3G . ((4 S , 5 R) - 1 - (2 - ブromo - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - ク
ロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ)
フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラ
ゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート :

CH₂Cl₂ (0.3 mL) 中の ((4 S , 5 R) - 1 - (2 - ブromo - 4 - (((3 R ,
4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン

- 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート (9 mg, 0.016 mmol) および塩化メタンスルホニル (2 μ l, 0.026 mmol) の溶液に、0 で、トリエチルアミン (5 μ l, 0.036 mmol) を加えた。該混合液を、30 分間、0 で攪拌して、室温まで温めながら 3.0 時間攪拌した。次いで、この混合液を、EtOAc (30 mL) で希釈して、飽和 NaHCO₃ (2x15 mL) および飽和 NaCl (15 mL) で洗浄した。EtOAc 溶液を、乾燥させて (Na₂SO₄)、エバポレートした。真空下で乾燥させて、((4S, 5R) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート (10 mg, 97% 収率) を、黄色味を帯びた油状物として得た: LC - MS [M + H] 669, 671.

10

【0429】

A3H. 2 - ((4S, 5S) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル:

DMSO (0.2 mL) 中の ((4S, 5R) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル メタンスルホネート (10 mg, 0.015 mmol) 溶液に、シアン化カリウム (2.0 mg, 0.030 mmol) を加えた。混合液を、40 に加熱して、この温度にて、アルゴン下において、8.5 時間攪拌した。この時点で、該混合液を、室温に冷却して、更に 12 時間攪拌した。該混合液を、EtOAc (40 mL) で希釈して、飽和 NaHCO₃ (2x15 mL)、水 (2x15 mL) および飽和 NaCl (10 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーに供して (SiO₂, 7/3 の Hex / EtOAc)、2 - ((4S, 5S) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (7 mg, 78% 収率) を、無色油状物として得た: LC - MS [M + H] 600, 602.

20

30

【0430】

A3I. メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート:

2 - ((4S, 5S) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (7 mg, 0.012 mmol) を、~3 M HCl / MeOH、CH₂Cl₂、MeOAc 溶液 [3.8 mL, AcCl (0.8 mL) を 3/2 CH₂Cl₂ / MeOH 溶液 (3.0 mL) に、0 で加えて、次いで室温で 20 分間攪拌して調製した] に溶解した。得られる溶液を、室温で 29 時間置いた。この後に、該溶液を、エバポレートして、残留油状物質を、MeOH (2x4 mL) から取り出した。残留物を、~3 M HCl / MeOH、MeOAc 溶液 [3.8 mL, AcCl (0.8 mL) を MeOH (3.0 mL) に、0 で加えて、次いで室温で 30 分間攪拌して調製した] に溶解した。得られる溶液を、40 に加熱して、この温度で 23.0 時間置いた。この後に、該溶液を、室温に冷却して、MeCN (4 mL) で希釈し、エバポレートした。残留物を、EtOAc (40 mL) にとり、飽和 NaHCO₃ (2x35 mL) および飽和 NaCl (30

40

50

mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーに供して (SiO_2 , 4/1 Hex/EtOAc)、メチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (7 mg, 89% 収率) を、無色油状物として得た: LC-MS [M+H] 633, 635.

【0431】

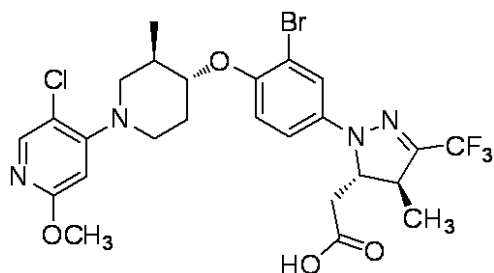
実施例 A3: THF (0.5 mL) および水 (0.04 mL) 中のメチル 2 - ((4S, 5S) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (6.5 mg, 10.25 μmol) の攪拌した溶液に、室温で、1.0 M 水酸化リチウム水溶液 (0.04 mL, 0.040 mmol) を加えた。混合液を、室温で 13.5 時間攪拌して、次いで部分的にエバポレートして、大部分の THF を除去した。残留溶液を、水 (40 mL) および Hex (15 mL) の間に分配した。水層を、1 M HCl の滴加により、pH 2 に酸性化し、次いで CH_2Cl_2 (3x30 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物を、真空下で乾燥させて、2 - ((4S, 5S) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (6 mg, 89% 収率) を、白色固体として得た: LC-MS [M+H] 619, 621. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) 7.96(s, 1H), 7.21(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91(dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 4.63(m, 1H), 3.99(dt, J = 4.1, 8.8 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.52(m, 2H), 3.27(m, 1H), 2.89(m, 1H), 2.66(dd, J = 12.2, 9.3 Hz, 1H), 2.41(m, 2H), 2.18(m, 2H), 1.79(m, 1H), 1.41(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10(d, J = 6.8 Hz, 3H). 分析 HPLC (Zorbax 法, 0% で溶媒 B 開始): RT = 8.69 分, HI: 97%. hGPR40 EC₅₀ = 844 nM.

【0432】

実施例 A4

2 - ((4S, 5S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - ((3R, 4R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸

【化131】



A4A. 2 - ((4S, 5S) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル:

DMF (3.4 mL) 中の 2 - ((4S, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル)

アセトニトリル (1 l , 6 4 5 mg , 1 . 8 6 3 mmol) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (5 6 0 mg , 2 . 1 8 3 mmol) および酢酸カリウム (5 7 3 mg , 5 . 7 8 mmol) の懸濁液を入れたフラスコを、エバキュエートして、アルゴンで再充填した。ジクロロメタンとの [1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) 錯体 (7 6 mg , 0 . 0 9 3 mmol) を、懸濁液に加えて、この混合液を、アルゴン下において 5 分間超音波照射により脱気した。該混合液を、7 8 に加熱して、この温度で 1 0 . 8 時間攪拌した。この後に、反応混合液を、C E L I T E (登録商標) を通して濾過して、フィルターケーキを、E t O A c (1 3 0 mL) で濯いだ。濾液および洗液を合わせて、1 0 % N a ₂ C O ₃ (5 0 mL) 、飽和 N a H C O ₃ (7 0 mL) 、水 (7 0 mL) および飽和 N a C l (5 0 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、エバポレートした。粗生成物を、クロマトグラフィーに供して (S i O ₂ , 4 / 1 ~ 7 / 3 H e x / E t O A c) 、2 - ((4 S , 5 S) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (6 4 2 mg , 8 8 % 収率) を、無色油状物として得た : L C - M S [M + H] 3 9 4 .

【 0 4 3 3 】

A 4 B . 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル :

E t O A c (6 . 4 mL) 中の 2 - ((4 S , 5 S) - 4 - メチル - 1 - (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) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (5 7 2 mg , 1 . 4 5 5 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、3 0 % 過酸化水素 (2 . 3 mL , 2 2 . 5 2 mmol) を滴加した。反応混合液を、2 2 時間室温で攪拌した。この後に、該混合液を、0 に冷却して、1 0 % N a ₂ S ₂ O ₃ (3 5 mL) で処理した。得られる混合水溶液を、2 時間室温で攪拌して、次いで E t O A c (3 x 5 0 mL) で抽出した。有機抽出物を、飽和 N a C l (4 0 mL) で洗浄して、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、濃縮した。粗生成物のクロマトグラフィー (S i O ₂ , 3 / 2 の H e x / E t O A c) により、2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (3 9 1 mg , 9 4 % 収率) を、黄色味を帯びた油状物として得た : L C - M S [M + H] 2 8 4 .

【 0 4 3 4 】

A 4 C . 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル :

T H F (2 . 9 mL) 中の 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (1 7 9 mg , 0 . 4 8 9 mmol) 、 (3 R , 4 S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール (8 1 I , 2 2 8 mg , 0 . 8 8 1 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2 6 2 mg , 0 . 9 8 8 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート (2 3 1 mg , 0 . 9 8 4 mmol) を加えた。得られる溶液を、室温で 2 4 時間攪拌して、次いでエバポレートした。残留物を、クロマトグラフィーにより (S i O ₂ , 2 3 0 ~ 4 0 0 mesh , 9 6 / 4 の C H C l ₃ / エーテル) 、2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (2 5 7 mg , 8 7 % 収率) を、無色油状物として得た : L C - M S [M + H] 6 0 0 , 6 0 2 .

【 0 4 3 5 】

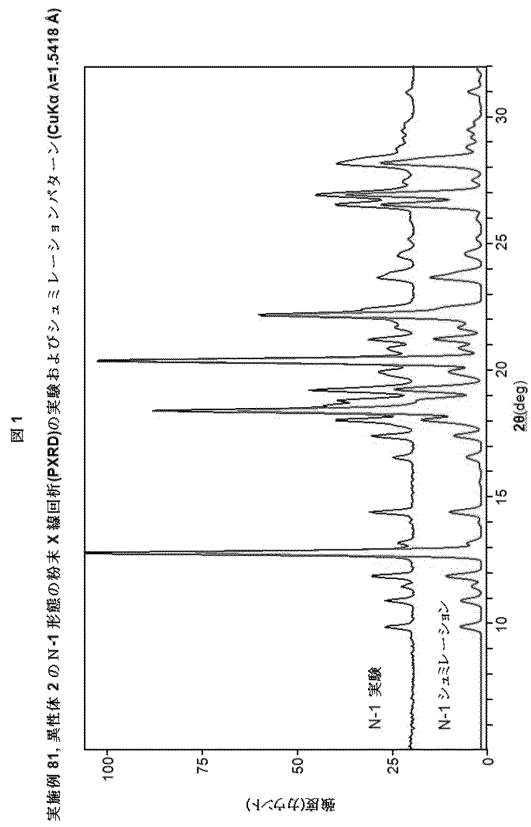
A 4 D . メチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート :

2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (2 5 8 mg , 0 . 4 2 5 mmol) を、 ~ 3 M H C l / M e O H 、 C H ₂ C l ₂ 、 M e O A c 溶液 [1 2 . 6 mL , A c C l (2 . 6 mL) を 3 / 2 C H ₂ C l ₂ / M e O H 溶液 (1 0 . 0 mL) に 0 で加えて、次いで室温で 2 0 分間攪拌することにより調製した] に溶解した。得られる溶液を、室温で 1 8 時間置いた。この溶液を、エバポレートして、残留油状物質を M e O H (2 x 1 0 mL) から取り出した。残留物を、 ~ 3 M H C l / M e O H 、 M e O A c 溶液 [1 2 . 6 mL , A c C l (2 . 6 mL) を M e O H (1 0 . 0 mL) に 0 で加えて、次いで室温で 3 0 分間攪拌して調製した] に溶解した。得られる溶液を、 4 0 に加熱して、この温度で 2 3 . 0 時間置いた。この後に、該溶液を、室温まで冷却して、 M e C N (1 0 mL) で希釈して、エバポレートした。残留物を、 E t O A c (6 0 mL) に取り出して、飽和 N a H C O ₃ (2 x 3 5 mL) および飽和 N a C l (3 0 mL) で洗浄した。有機層を、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーに供して (S i O ₂ , 4 / 1 の H e x / E t O A c) 、メチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート : 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセトニトリル (2 4 7 mg , 9 2 % 収率) を、白色固体として得た : L C - M S [M + H] 6 3 3 , 6 3 5 .

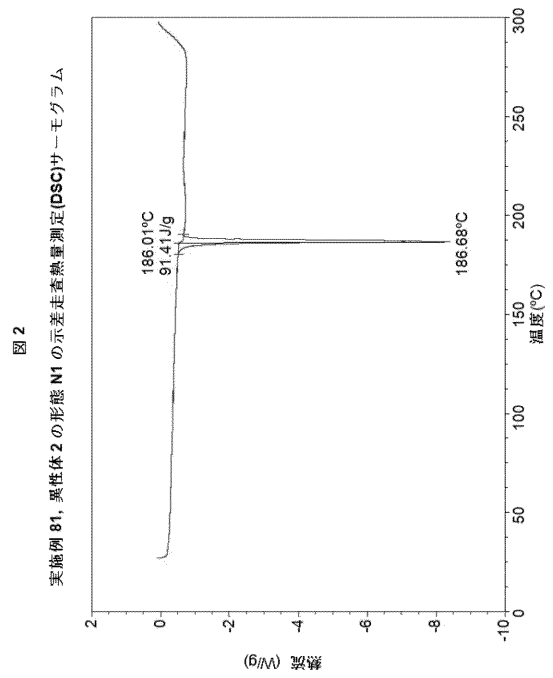
【 0 4 3 6 】

実施例 A 4 : T H F (2 . 0 mL) および水 (0 . 2 mL) 中のメチル 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセテート (4 4 mg , 0 . 0 6 9 mmol) の攪拌した溶液に、室温で、 1 . 0 M 水酸化リチウム水溶液 (0 . 2 mL , 0 . 2 0 0 mmol) を加えた。室温で 4 . 5 時間攪拌した後に、反応混合液を、部分的にエバポレートして、大部分の T H F を除去した。残留溶液を、水 (5 0 mL) および H e x (1 5 mL) の間に分配した。水層を、 1 M H C l の滴加により p H 2 に酸性化して、次いで C H ₂ C l ₂ (3 x 3 0 mL) で抽出した。有機性抽出物を合わせて、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、濃縮した。残留物を、真空下で乾燥させて、 2 - ((4 S , 5 S) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - (((3 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (4 3 mg , 1 0 0 % 収率) を、白色固体として得た : L C - M S [M + H] 6 1 9 , 6 2 1 . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂) 7.97(s, 1H), 7.36(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02(dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.95(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 4.41(m, 1H), 4.02(dt, J = 3.9, 8.3 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.54(m, 2H), 3.28(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.84(dd, J = 16.5, 3.1 Hz, 1H), 2.18(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.35(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17(d, J = 6.7 Hz, 3H). 分析 H P L C (Zorbax 法 , 5 0 % で溶媒 B 開始) : R T = 8 . 5 5 分 , H I : 1 0 0 % . h G P R 4 0 E C ₅₀ = 4 5 n M .

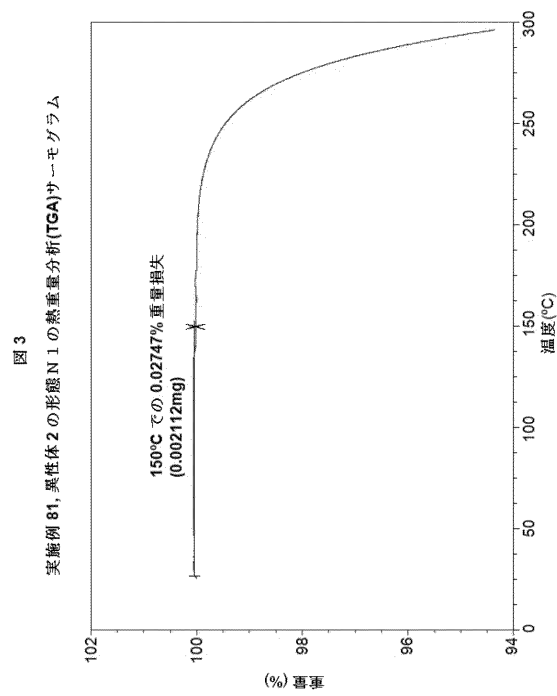
【図 1】



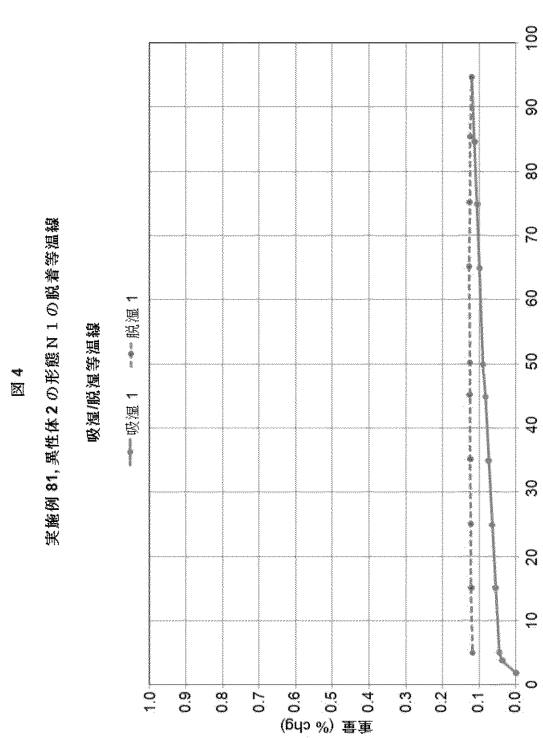
【図 2】



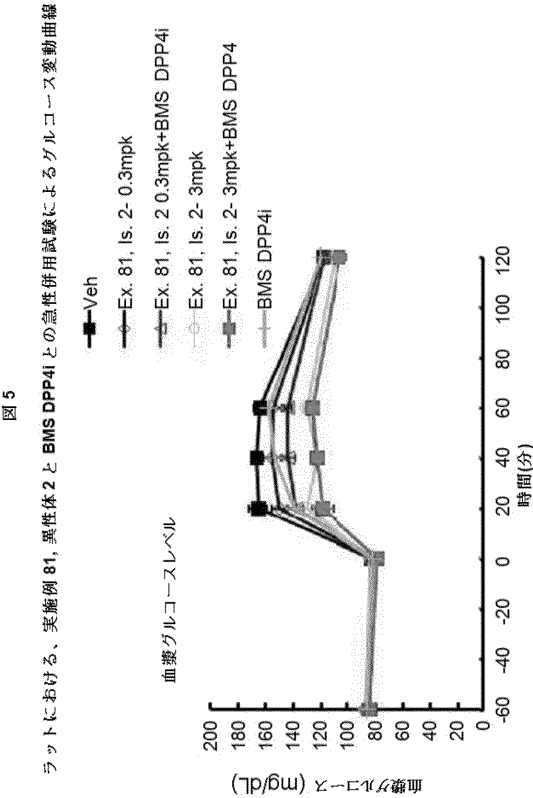
【図 3】



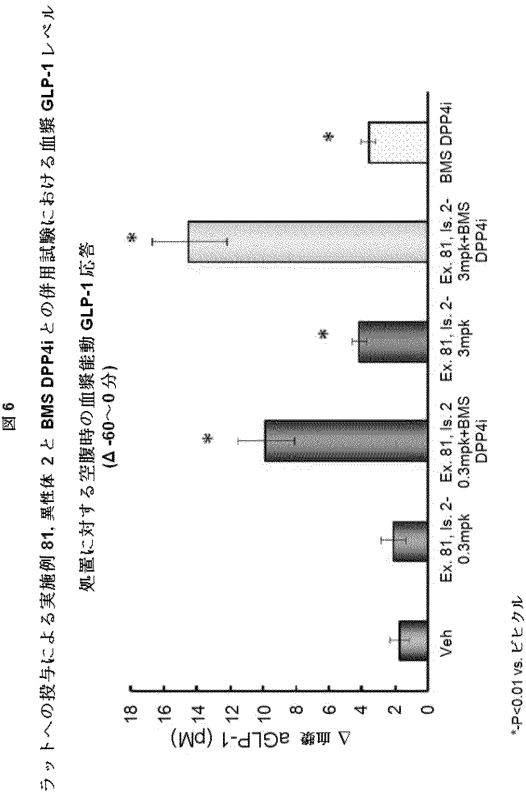
【図 4】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
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

(74)代理人 100162695
弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155
弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ブルース・エイ・エルズワース
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 シ・ジュン
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウィリアム・アール・エウイング
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エリザベス・エイ・ジュリカ
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アンドレス・エセ・エルナンデス
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンスストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 シーマオ・ウー
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 吉海 周

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 1 7 4 4 3 (J P , A)
特表 2 0 0 7 - 5 2 2 2 5 2 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 7 8 6 1 1 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 2 / 0 6 9 9 1 7 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 6 8 5 2 9 (W O , A 2)
米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 8 6 7 5 8 (U S , A 1)
欧州特許出願公開第 0 1 7 4 3 8 9 4 (E P , A 1)
Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 1 2 年, Vol.55, No.8, pp.3960-3974, ISSN:0022-2623
, DOI:10.1021/jm300170m

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