

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-512252

(P2012-512252A)

(43) 公表日 平成24年5月31日 (2012.5.31)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 4 0 1 / 1 4</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 4 0 1 / 1 4		4 C 0 6 3
<b>A 6 1 P 4 3 / 0 0</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 3 / 0 4</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3 / 0 4		
<b>A 6 1 P 3 / 1 0</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3 / 1 0		
<b>A 6 1 P 3 / 0 6</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3 / 0 6		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2011-542339 (P2011-542339)	(71) 出願人	509037640
(86) (22) 出願日	平成21年12月15日 (2009.12.15)		ブイアイエイ・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成23年8月12日 (2011.8.12)		・インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/068048		V I A P H A R M A C E U T I C A L S
(87) 国際公開番号	W02010/077861		, I N C .
(87) 国際公開日	平成22年7月8日 (2010.7.8)		アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 1
(31) 優先権主張番号	61/138, 157		1 1、サンフランシスコ、バッテリー・ス
(32) 優先日	平成20年12月17日 (2008.12.17)		トリート 7 5 0、スイート 3 3 0
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078662
			弁理士 津国 肇
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤

## (57) 【要約】

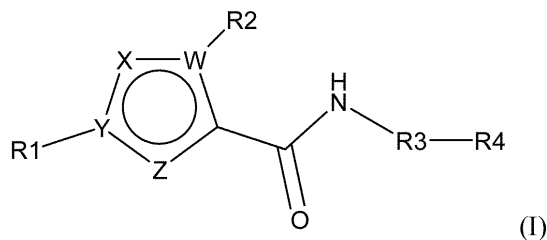
ここで提供されるのは少なくとも4環構造を含有するアミドであり、これはジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤であって、例えば、肥満、II型糖尿病及び代謝性症候群などの疾患の処置に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 89】



10

[ 式中、

X は、C、O 又は N であり；

Y は、C 又は N であり；

Z は、C 又は N であり；

W は、C 又は S であり、ここで W が S である場合、R 2 は存在しない；

R 1 は、非置換のヘテロアリール、非置換のアリール、又は - O C F<sub>3</sub> で置換されているアリールであり；

R 2 は、H、低級アルキル又はハロ低級アルキルであり；

20

R 3 は、フェニル、ピリジン又はピリミジンであり；そして

R 4 は、- ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、

- ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸低級アルキルエステル、

- ピペラジン - ピリミジン、

- ピペラジン - 低級アルコキシフェニル、

- ピペラジン - トリフルオロメチルフェニル、

- ヒドロキシ - ピペリジン - 低級アルコキシフェニル、

- ピペラジン - フェニル、

- ヒドロキシ - ピペリジン - フェニル、

- ピペリジン - フェニル、

30

- ヒドロキシピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、

- ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、

- ピペラジン - ハロフェニル、

- ピペラジン - 安息香酸、

- ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、

- ピペリジン - シクロ低級アルキルオキサジアゾール、

- ピロリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、

- ピペリジン - ピリジンカルボン酸、

- O - ピロリジン - 安息香酸、

- O - ピロリジン - 安息香酸低級アルキルエステル、

40

- ピロリジン - 安息香酸低級アルキルエステル、

- ピロリジン - 安息香酸、

- ピペリジン - 安息香酸、又は

- ピペリジン - 安息香酸低級アルキルエステルである ] の化合物、又はその薬

学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

X が O であり、そして Z が N である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

X が N であり、そして Y が N である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

50

WがCである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

WがCであり、XがOであり、YがCであり、そしてZがNである、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

R1がフェニル、トリフルオロメトキシ・フェニル又はピリジンである、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

R2がメチル、エチル、トリフルオロメチル又は水素である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R3がピリジン又はフェニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミド、

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸エチルエステル、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミド、

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸エチルエステル、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ) - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル  
- 5 ' - イル ) - アミド、

1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン  
酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H  
- [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミド、

1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン  
酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 -  
イル } - アミド、

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カ  
ルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸、

3 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カ  
ルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸、

2 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カ  
ルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 -  
( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 -  
イル ] - フェニル } - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 2 - [ 4 -  
( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 -  
イル ] - ピリミジン - 5 - イル } - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 -  
イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ  
ヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 -  
メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ  
- 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 -  
シクロプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テト  
ラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミド、

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 3 -  
( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピロリジン - 1 -  
イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、

2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾー  
ル - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 -  
イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル  
] - アミド、

4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボ  
ニル ) - アミノ ] - フェニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビ  
ピリジニル - 5 ' - カルボン酸、

4 - { 4 - [ ( 4 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル }  
- 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - カルボン酸  
、

4 - { 4 - [ ( 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ  
] - フェニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5  
' - カルボン酸、

4 - ( ( 5 ) - 3 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール  
- 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸、

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カ  
ルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 安息香酸、

3 - ( 4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カ

10

20

30

40

50

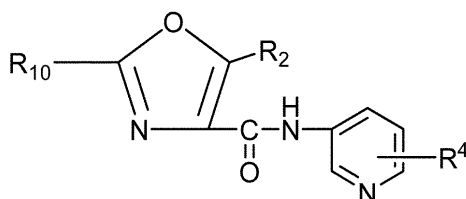
ルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - 安息香酸、及び

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 5 - エチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - 安息香酸である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

式：

【化 90】



10

[ 式中、 $R_{10}$  は、ヘテロアリール、フェニル、又は - OCF<sub>3</sub> で置換されているフェニルであり、そして、 $R_2$  及び  $R_4$  は上記のとおりである ] を有する請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

$R_4$  が、ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、ヒドロキシ - ピペリジン - 低級アルコキシフェニル、ヒドロキシ - ピペリジン - フェニル、ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - ピリジンカルボン酸、ピペリジン - シクロプロピルオキサジアゾール、ピペリジン - 安息香酸、ピペリジン - 安息香酸低級アルキルエステル、ピペリジン - フェニル、又はヒドロキシピペリジン - トリフルオロメチルフェニルである、請求項 10 記載の化合物。

20

【請求項 12】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドである、請求項 11 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドである、請求項 12 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 14】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ) - アミドである、請求項 11 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ) - アミドである、請求項 11 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 16】

$R_4$  が、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール又はピペリジン - シクロ低級アルキルオキサジアゾールである、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 17】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラ

50

ヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドである、請求項 1 6 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドである、請求項 1 6 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - シクロプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドである、請求項 1 6 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 0】

2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドである、請求項 1 6 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

R<sub>4</sub> が、ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸低級アルキルエステル、 - ピペラジン - フェニル、ピペラジン - ハロフェニル、ピペラジン - 安息香酸、ピペラジン - ピリミジン、ピペラジン - 低級アルコキシフェニル又はピペラジン - トリフルオロメチルフェニルである、請求項 1 0 記載の化合物。

20

【請求項 2 2】

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸エチルエステルである、請求項 2 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドである、請求項 2 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 4】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドである、請求項 2 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドである、請求項 2 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドである、請求項 2 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2 7】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドである、請求項 2 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドである、請求項 2 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

## 【請求項 29】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドである、請求項 21 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 30】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドである、請求項 21 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 31】

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸である、請求項 21 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 32】

3 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸である、請求項 21 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 33】

2 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸である、請求項 21 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 34】

R<sub>4</sub> がピロリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、又は O - ピロリジン - 安息香酸、又は O - ピロリジン - 安息香酸低級アルキルエステルである、請求項 10 記載の化合物。

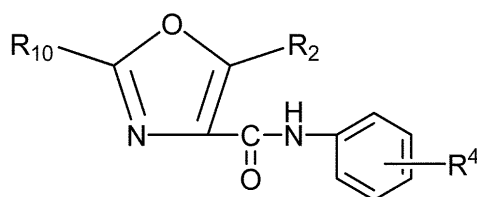
## 【請求項 35】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 3 - ( 3 - イソプロピル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドである、請求項 34 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 36】

## 【化 91】

30



[ 式中、R<sub>10</sub> は、ヘテロアリール、フェニル、又は - OCF<sub>3</sub> で置換されているフェニル；であり、そして R<sub>2</sub>、R<sub>10</sub> 及び R<sub>4</sub> は上記のとおりである ] である、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 37】

R<sub>4</sub> が、ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、ヒドロキシ - ピペリジン - 低級アルコキシフェニル、ヒドロキシ - ピペリジン - フェニル、ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - ピリジンカルボン酸、ピペリジン - シクロ低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - 安息香酸、ピペリジン - 安息香酸低級アルキルエステル、ピペリジン - フェニル、又はヒドロキシピペリジン - トリフルオロメチルフェニルである、請求項 34 記載の化合物。

## 【請求項 38】

4 - { 4 - [ ( 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [ 1, 2' ] ビピリジニル - 5

50

’ - カルボン酸である、請求項 3 6 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 安息香酸である、請求項 3 7 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

3 - ( 4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 安息香酸である、請求項 3 7 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 5 - エチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 安息香酸である、請求項 3 7 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

R<sub>4</sub> が、ピロリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、O - ピロリジン - 安息香酸、又は O - ピロリジン - 安息香酸低級アルキルエステルである、請求項 3 6 記載の化合物。

【請求項 4 3】

4 - ( 3 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸である、請求項 4 2 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

R<sub>4</sub> が、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール又はピペリジン - シクロ低級アルキルオキサジアゾールである、請求項 3 6 記載の化合物。

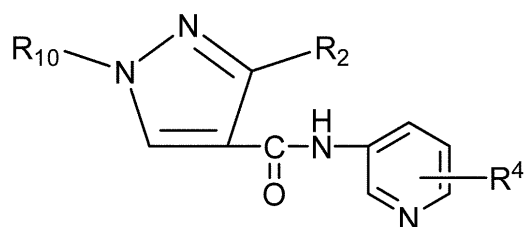
【請求項 4 5】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - アミドである、請求項 4 4 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

式：

【化 9 2】



[ 式中、R<sub>10</sub> は、ヘテロアリール、フェニル又は - O C F<sub>3</sub> で置換されているフェニルであり；そして R<sub>2</sub> 及び R<sub>4</sub> は上記のとおりである ] を有する、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

R<sub>10</sub> が、N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員環又は 6 員環を含有するヘテロアリールである、請求項 4 6 記載の化合物。

【請求項 4 8】

R<sub>4</sub> が、ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸低級アルキルエステル、- ピペラジン - フェニル、ピペラジン - ハロフェニル、ピペラジン - 安息香酸、ピペラジン - ピリミジン、ピペラジン - 低級アルコキシフェニル及びピペラジン - トリフルオロメチルフェニルである

、請求項 47 記載の化合物。

【請求項 49】

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸エチルエステルである、請求項 47 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドである、請求項 47 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 51】

R<sub>4</sub> が、ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、ヒドロキシ - ピペリジン - 低級アルコキシフェニル、ヒドロキシ - ピペリジン - フェニル、ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - ピリジンカルボン酸、ピペリジン - シクロプロピルオキサジアゾール、ピペリジン - 安息香酸、ピペリジン - フェニル、又はヒドロキシピペリジン - トリフルオロメチルフェニルである、請求項 46 記載の化合物。

【請求項 52】

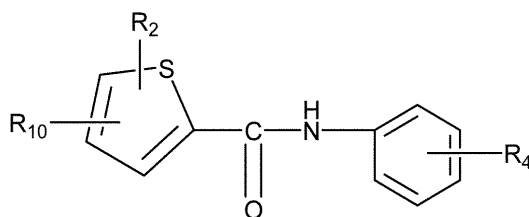
1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドである、請求項 47 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 53】

式：

【化 93】



30

[ 式中、R<sub>10</sub> は、ヘテロアリール、フェニル又は - OCF<sub>3</sub> で置換されているフェニルであり；R<sub>2</sub> 及び R<sub>4</sub> は上記のとおりである ] を有する、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 54】

R<sub>4</sub> が、ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、ヒドロキシ - ピペリジン - 低級アルコキシフェニル、ヒドロキシ - ピペリジン - フェニル、ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - ピリジンカルボン酸、ピペリジン - シクロ低級アルキルオキサジアゾール、ピペリジン - 安息香酸、ピペリジン - フェニル、ピペリジン - 安息香酸低級アルキルエステル又はヒドロキシピペリジン - トリフルオロメチルフェニルである、請求項 53 記載の化合物。

40

【請求項 55】

4 - { 4 - [ ( 4 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - カルボン酸である、請求項 52 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

## 発明の分野

本発明は、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤に関する。本阻害剤は、肥満、II型糖尿病、異常脂血症及び代謝性症候群のような疾患の処置に有用である。

### 【0002】

以下で引用又は特記した文書は全て、明示的に参照により本明細書に取り込まれる。

### 【0003】

## 発明の背景

トリグリセリド若しくはトリアシルグリセロールは、真核生物におけるエネルギー貯蔵の主要形態である。哺乳類において、これらの化合物は、主に3つの組織：小腸、肝臓及び脂肪細胞で合成される。トリグリセリド又はトリアシルグリセロールは、食物脂肪吸収、新たに合成された脂肪酸のパッケージング及び脂肪組織での貯蔵という主要な機能を支えている (Subauste and Burant, *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* (2003) 3, 263-270参照)。

10

### 【0004】

ジアシルグリセロールO - アシルトランスフェラーゼは、ジグリセリドアシルトランスフェラーゼ又はD G A Tとしても知られている、トリグリセリド合成における鍵酵素である。D G A Tは、基質としての、1, 2 - ジアシルグリセロール (D A G) 及び長鎖脂肪酸アシルC o Aからのトリアシルグリセロール合成における最終律速段階を触媒する。このように、D G A Tは、細胞のジアシルグリセロールの代謝において重要な役割を果たし、そしてトリグリセリド産生及びエネルギー貯蔵ホメオスタシスにとって極めて重要である (Mayorek et al, *European Journal of Biochemistry* (1989) 182, 395-400参照)。

20

### 【0005】

D G A Tはs n - 1, 2ジアシルグリセロールに対して特異性を有し、様々な脂肪酸アシル鎖長を受容する (Farese et al, *Current Opinions in Lipidology* (2000) 11, 229-234参照)。D G A Tの活性レベルは、インビトロで脂肪細胞が分化するにつれて脂肪細胞内で増大し、最近の証拠は、D G A Tが転写後に脂肪組織内で制御され得ることを示唆している (Coleman et al, *Journal of Molecular Biology* (1978) 253, 7256-7261及びY u et al, *Journal of Molecular Biology* (2002) 277, 50876-50884参照)。D G A T活性は、主に小胞体において発現する (Colman, *Methods in Enzymology* (1992) 209, 98-104参照)。肝細胞では、D G A T活性は小胞体膜の細胞質及び内腔表面の双方で発現することが示されている (Owen et al, *Biochemical Journal* (1997) 323 (pt 1), 17-21及びWaterman et al, *Journal of Lipid Research* (2002) 43, 1555-156参照)。肝臓において、トリグリセリド合成及び細胞質の小滴としての保持と分泌との間の分配の制御は、V L D L産生の速度を決定するのに主に重要である (Shelness and Sellers, *Current Opinions in Lipidology* (2001) 12, 151-157及びOwen et al, *Biochemical Journal* (1997) 323 (pt 1), 17-21参照)。

30

### 【0006】

D G A Tの2つの形態がクローニングされており、D G A T 1及びD G A T 2と称される (Cases et al, *Proceedings of the National Academy of Science, USA* (1998) 95, 13018-13023, Lardizabal et al, *Journal of Biological Chemistry* (2001) 276, 38862-38869 及び Cases et al, *Journal of Biological Chemistry* (2001) 276, 38870-38876参照)。両酵素は同じ基質を利用するが、D G A T 1及びD G A T 2の間に相同性は低い。両酵素は広く発現されるが、種々の組織における発現の相対量には差異が見られる。

40

### 【0007】

マウスD G A T 1をコードする遺伝子は、D G A Tノックアウトマウスを作製するのに用いられている。これらのマウスは、機能的D G A T酵素を発現することはできないが (Dgat<sup>-/-</sup>マウス)、生存能力があり、トリグリセリドを合成し続ける (Smith et al., *Nature Genetics* (2000) 25, 87-90参照)。このことは、D G A T 2のような、複数の触媒機構がトリグリセリド合成に寄与していることを示唆している。ジアシルグリセロールトラ

50

ンスアシラーゼの作用により2つのジアシルグリセロールからトリグリセリドを生成する、別の経路も示されている (Lehner and Kuksis, Progress in Lipid Research (1996) 35, 169-210参照)。

#### 【0008】

Dgat<sup>-/-</sup>マウスは食事起因性肥満に対して耐性があり、痩せたままである。高脂肪食を与えると、Dgat<sup>-/-</sup>マウスは、通常の脂肪分の食事を与えたマウスに匹敵する体重を維持する。Dgat<sup>-/-</sup>マウスは、より低い組織トリグリセリドレベルを有する。僅かに多く食物を摂取するノックアウトマウスに見られる体重増加に対する耐性は、エネルギー消費の増大及びインスリンとレプチンへの感受性の増大に起因する (Smith et al, Nature Genetics (2000) 25, 87-90, Chen and Farese, Trends in Cardiovascular Medicine (2000) 10, 188-192, Chen and Farese, Current Opinions in Clinical Nutrition and Metabolic Care (2002) 5, 359-363及びChen et al, Journal of Clinical Investigation (2002) 109, 1049-1055参照)。Dgat<sup>-/-</sup>マウスは野生型マウスと比較して、グルコース摂取後のグルコース及びインスリン濃度がより低く、トリグリセリド吸収の速度が減少し、トリグリセリド代謝が向上し、また、グルコース代謝が向上している (Buhman et al, Journal of Biological Chemistry (2002) 277, 25474-25479及びChen and Farese, Trends in Cardiovascular Medicine (2000) 10, 188-192参照)。

#### 【0009】

トリグリセリド代謝、吸収並びにデノボ合成の双方における異常又は不均衡は、疾患リスクの種々の病因に関連している。これらは、肥満、インスリン抵抗性症候群、II型糖尿病、異常脂血症、代謝性症候群 (X症候群) 及び冠動脈心疾患を含む (Kahn, Nature Genetics (2000) 25, 6-7, Yanovski and Yanovski, New England Journal of Medicine (2002) 346, 591-602, Lewis et al, Endocrine Reviews (2002) 23, 201, Brazil, Nature Reviews Drug Discovery (2002) 1, 408, Malloy and Kane, Advances in Internal Medicine (2001) 47, 111, Subauste and Burant, Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders (2003) 3, 263-270及びYu and Ginsberg, Annals of Medicine (2004) 36, 252-261参照)。D G A T酵素の活性を阻害又は低下させることで、ジアシルグリセロールからのトリグリセリドの合成を減少させることができる化合物は、トリグリセリドの異常代謝に関連する疾患を処置するための治療剤として価値があるであろう。

#### 【0010】

D G A Tの公知の阻害剤は、ジベンズオキサゼピノン類 (Ramharack, et al, EP1219716及びBurrows et al, 26<sup>th</sup> National Medicinal Chemistry Symposium (1998) poster C-22参照)、置換アミノ - ピリミジノ - オキサジン類 (Fox et al, WO2004047755参照)、キサントフモールのようなカルコン類 (Tabata et al, Phytochemistry (1997) 46, 683-687及びCasaschi et al, Journal of Nutrition (2004) 134, 1340-1346参照)、置換ベンジル - ホスホナート類 (Kurogi et al, Journal of Medicinal Chemistry (1996) 39, 1433-1437, Goto, et al, Chemistry and Pharmaceutical Bulletin (1996) 44, 547-551, Ikeda, et al, Thirteenth International Symposium on Atherosclerosis (2003), abstract P-0401、及びMiyata, et al, JP2004067635参照)、アリーラルキル酸誘導体 (Smith et al, WO2004100881及びUS20040224997参照)、フラン及びチオフエン誘導体 (WO2004022551参照)、ピロロ [1, 2 b] ピリダジン誘導体 (Fox et al, WO2005103907参照)、置換スルホンアミド類 (Budd Haeberlein and Buckett, WO20050442500参照)、チオフエノキシアセトアミド類 (Bolin and Michoud, WO2006082010参照)、アリールプロピオニルヒドラジド類 (Michoud, WO2006120125参照) 及びオキサゾールジカルボキサミド類 (Bolin et al, WO2007060140参照) がある。ごく最近、D G A T阻害剤は、肥満動物モデルにおける体重増加阻害効力を示した (Journal of Medicinal Chemistry (2008), 51, 380)。

#### 【0011】

2 - プロモ - パルミチン酸 (Colman et al, Biochimica et Biophysica Acta (1992) 1125, 203-9参照)、2 - プロモ - オクタン酸 (Mayorek and Bar-Tana, Journal of Biological Chemistry (1985) 260, 6528-6532参照)、ローズリピン (Noriko et al, Journal of

f Antibiotics (1999) 52, 815-826参照)、アミデプシン(Tomoda et al, Journal of Antibiotics (1995) 48, 942-7参照)、イソクロモフィロン、プレニルフラボノイド類(C hung et al, Planta Medica (2004) 70, 258-260参照)、ポリアセチレン類(Lee et al, Planta Medica (2004) 70, 197-200参照)、コクリオキノン類(Lee et al, Journal of Antibiotics(2003) 56, 967-969参照)、タンシノン類(Ko et al, Archives of Pharmaceutical Research (2002) 25, 446-448参照)、ゲムフィプロジル(Zhu et al, Atherosclerosis (2002) 164, 221-228参照)、及び置換キノロン類(Ko, et al, Planta Medica(2002) 68, 1131-1133参照)もまた、D G A Tの阻害剤として知られている。アンチセンスオリゴヌクレオチドもまたD G A T活性の調節物質として知られている(Monia and Graham, US20040185559参照)。

10

#### 【0012】

しかしながら当分野には、例えば肥満、II型糖尿病及び代謝性症候群といった代謝性疾患の処置効果を有するさらなるD G A T阻害剤に対する必要性がある。

#### 【0013】

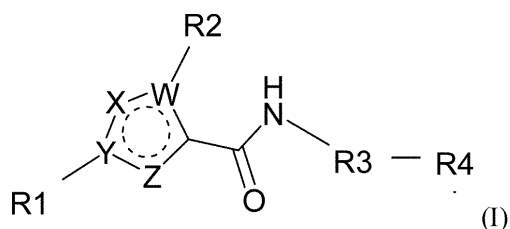
#### 発明の概要

本発明は、D G A T阻害剤に関する。好ましい実施態様において、本発明は、式(I)

:

#### 【0014】

#### 【化1】



20

の化合物並びにその薬学的に許容され得る塩及びその医薬組成物を提供する。

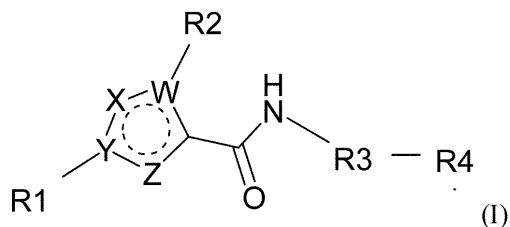
#### 【0015】

#### 発明の詳細な説明

本発明の好ましい実施態様において、式(I) :

#### 【0016】

#### 【化2】



40

[式中、

Xは、C、O又はNであり；

Yは、C又はNであり；

Zは、C又はNであり；

Wは、C又はSであり、ここでWがSである場合、R2は存在しない；

R1は、非置換のヘテロアリール、非置換のアリール、又は-O C F<sub>3</sub>で置換されているアリールであり；

R2は、H、低級アルキル又はハロ低級アルキルであり；

R3は、フェニル、ピリジン又はピリミジンであり；そして

50

- R 4 は、
- ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、
  - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸低級アルキルエステル、
  - ピペラジン - ピリミジン、
  - ピペラジン - 低級アルコキシフェニル、
  - ピペラジン - トリフルオロメチルフェニル、
  - ヒドロキシ - ピペリジン - 低級アルコキシフェニル、
  - ピペラジン - フェニル、
  - ヒドロキシ - ピペリジン - フェニル、
  - ピペリジン - フェニル、
  - ヒドロキシピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、
  - ピペリジン - トリフルオロメチルフェニル、
  - ピペラジン - ハロフェニル、
  - ピペラジン - 安息香酸、
  - ピペリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、
  - ピペリジン - シクロ低級アルキルオキサジアゾール、
  - ピロリジン - 低級アルキルオキサジアゾール、
  - ピペリジン - ピリジンカルボン酸、
  - O - ピロリジン - 安息香酸
  - O - ピロリジン - 安息香酸低級アルキルエステル
  - ピロリジン - 安息香酸低級アルキルエステル
  - ピロリジン - 安息香酸、
  - ピペリジン - 安息香酸、又は
  - ピペリジン - 安息香酸低級アルキルエステルである ] の化合物、

10

20

又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の好ましい実施態様において、治療有効量の式 ( I ) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 1 8 】

本明細書において使用される用語は、特定の実施態様を記載するためであり、限定的であることを意図しないことが理解されるべきである。さらに、本明細書に記載の方法、装置及び材料と類似又は等価のものを本発明の実施又は実験において用いることができるが、好適な方法、装置及び材料をここに記載する。

30

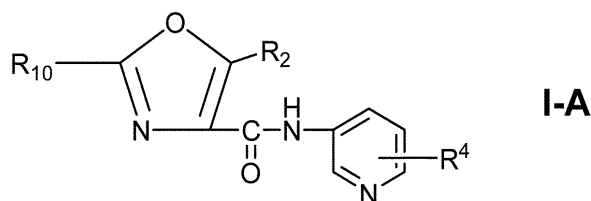
【 0 0 1 9 】

式 I の好適な化合物には、以下の化合物が包含される：

式 I - A：

【 0 0 2 0 】

【 化 3 】



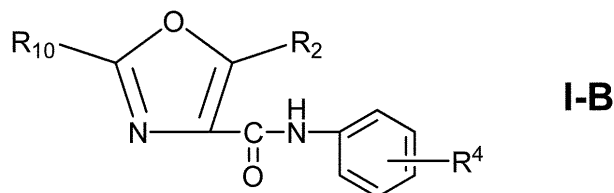
40

[ 式中、 $R_{10}$  は、ヘテロアリール、フェニル、又は  $-OCF_3$  で置換されているフェニルであり、 $R_2$  ; 及び  $R^4$  は上記のとおりである ] の化合物又はその薬学的に許容される塩；

式 I - B：

【 0 0 2 1 】

## 【化 4】

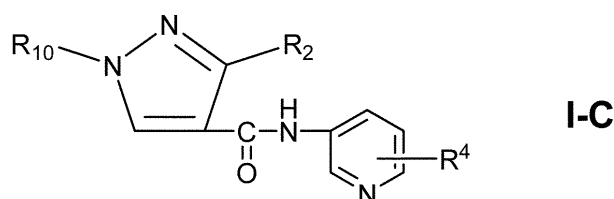


〔式中、 $R_{10}$  は、ヘテロアリール、フェニル、又は  $-OCF_3$  で置換されているフェニルであり；そして  $R_2$ 、 $R_{10}$  及び  $R^4$  は上記のとおりである〕の化合物又はその薬学的に許容される塩；

式 I - C：

【 0 0 2 2 】

【化 5】

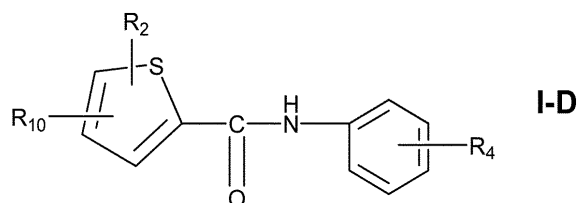


〔式中、 $R_{10}$  は、ヘテロアリール、フェニル又は  $-OCF_3$  で置換されているフェニルであり；そして  $R_2$  及び  $R^4$  は上記のとおりである〕の化合物又はその薬学的に許容される塩；及び

式 I - D：

【 0 0 2 3 】

【化 6】



〔式中、 $R_{10}$  は、ヘテロアリール、フェニル又は  $-OCF_3$  で置換されているフェニルであり； $R_2$  及び  $R^4$  は上記のとおりである〕の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 4 】

$R_{10}$  がヘテロアリール基である、式 I - A、I - B、I - C 及び I - D の化合物において、好適なヘテロアリール基は、単一の 5 員環若しくは 6 員環を有するヘテロアリール基であり、最も好ましくは、N、O 又は S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する非置換のヘテロアリール基である。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する用語「アルキル」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、炭素原子 1 個 ~ 20 個、好ましくは炭素原子 1 個 ~ 16 個、より好ましくは炭素原子 1 個 ~ 10 個の、分岐鎖又は直鎖の一価の飽和脂肪族炭化水素基を指す。

【 0 0 2 6 】

用語「シクロアルキル」は、炭素原子 3 個 ~ 10 個、好ましくは 3 個 ~ 6 個の一価のモノ - 若しくはポリ炭素環基を指す。好適なシクロアルキル基は、炭素原子 3 個 ~ 6 個の一価のモノ炭素環基であるシクロ低級アルキルである。この用語は、さらにシクロプロピル

10

20

30

40

50

、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ボルニル、アダマンチル、インデニル等のような基により例示される。好適な実施態様において、「シクロアルキル」部分は、非置換であるか、1個、2個、3個又は4個の置換基で場合により置換され得るが、該置換基は、他に指定のない限り、その後さらに置換されないと理解される。各々の置換基は、特段の指定のない限り、独立して、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル又は酸素（O=）であり得る。シクロアルキル部分の例は、場合により置換されているシクロプロピル、場合により置換されているシクロブチル、場合により置換されているシクロペンチル、場合により置換されているシクロヘキシル、場合により置換されているシクロヘキシレン、場合により置換されているシクロヘプチル等、又は本明細書において具体的に例示されるものを含むが、これらに限定されない。

10

#### 【0027】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、単環式又は多環式のアルキル環を表し、ここで、1個、2個又は3個の炭素環原子は、N、O又はSのようなヘテロ原子で置き換えられている。ヘテロシクロアルキル基の例は、アゼチジン、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサニル、チアゾリジン-2,4-ジオン等を含むがこれらに限定されない。ヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、又は置換されていてよく、結合は、必要に応じて、それらの炭素骨格を介してか、又はそれらのヘテロ原子（単/複）を介してよいが、該置換基は、他に指定のない限り、その後さらに置換されないと理解される。

20

#### 【0028】

用語「低級アルキル」は、単独で又は他の基と組み合わされて、炭素原子1個～6個の分岐鎖又は直鎖のアルキル基を指す。この用語はさらに、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、2-エチルブチル等のような基で例示される。

#### 【0029】

用語「アリール」は、少なくとも1個の芳香族環を有する、炭素原子6個～12個の芳香族のモノ-又はポリ炭素環基を指す。これらの基の例は、フェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、1,2-ジヒドロナフタレン、インダニル、1H-インデニル等を含むがこれらに限定されない。好適なアリール基は、フェニル、又はトリフロオロメチルで置換されているフェニルである。

30

#### 【0030】

アルキル、低級アルキル及びアリール基は、置換されていて、非置換であってもよい。置換されている場合、通常、例えば、1個～4個の置換基が存在するであろうが、該置換基は、他に指定のない限り、その後さらに置換されないと理解される。これらの置換基は、場合により、それらが結合しているアルキル、低級アルキル又はアリール基と環を形成してよい。置換基は、例えば：アルキル、アリール、アリールアルキル（例えば、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のベンジル）のような炭素含有基；ハロゲン原子及びハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）のようなハロゲン含有基；アルコール類（例えば、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリール（ヒドロキシル）アルキル）、エーテル類（例えば、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、より好ましくは、例えば、メトキシ及びエトキシ）、アルデヒド類（例えば、カルボキシアルデヒド）、ケトン類（例えば、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニルアルキル）、酸類（例えば、カルボキシ、カルボキシアルキル）、エステル類（例えば、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル）、アミド類（例えば、アミノカルボニル、モノ-又はジ-アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、モノ-又はジ-アルキルアミノカルボニルアルキル、アリールアミノカルボニル）、カルバマート類（例えば、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、

40

50

モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ) 及びウレア類 (例えば、モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニルアミノ又はアリールアミノカルボニルアミノ) のような酸誘導体類、のような酸素含有基; アミン類 (例えば、アミノ、モノ - 又はジ - アルキルアミノ、アミノアルキル、モノ - 又はジ - アルキルアミノアルキル)、アジド類、ニトリル類 (例えば、シアノ、シアノアルキル)、ニトロ類のような窒素含有基; チオール類、チオエーテル類、スルホキシド類及びスルホン類 (例えば、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル) のような硫黄含有基; 並びに 1 つ以上のヘテロ原子を含有する複素環式基 (例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ペペリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ペペラジニル、モルホリニル、チアナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7 - アザインドリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフトリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジニル、ベンゾオキサジニル、キノキサリニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、フタラジニル及びカルボリニル) を含んでもよい。

10

20

#### 【0031】

用語「ヘテロアリール」は、N、O 及び S から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の環ヘテロ原子を含有し、残る環原子が C である、少なくとも 1 個の芳香族環を有する、5 ~ 12 個の原子の芳香族単環式又は多環式基を指す。ヘテロアリール基の 1 個又は 2 個の環炭素原子は、カルボニル基で置き換えられていてよい。好適なヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を有し、環の残りが炭素である 5 員又は 6 員のヘテロアリール環 1 個を含有するヘテロアリール基である。

#### 【0032】

上記ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は 1 個、2 個、若しくは 3 個の置換基で独立して置換されていてよく、該置換基は、他に指定のない限り、その後さらに置換されないと理解される。置換基は、例えば: アルキル、アリール、アリールアルキル (例えば、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のベンジル) のような炭素含有基; ハロゲン原子及びハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル) のようなハロゲン含有基; アルコール類 (例えば、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリール (ヒドロキシル) アルキル)、エーテル類 (例えば、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル)、アルデヒド類 (例えば、カルボキシアルデヒド)、ケトン類 (例えば、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニルアルキル)、酸類 (例えば、カルボキシ、カルボキシアルキル)、エステル類 (例えば、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル)、アミド類 (例えば、アミノカルボニル、モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニルアルキル、アリールアミノカルボニル)、カルバマート類 (例えば、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、モノ - 又はジ - アルキルアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ) 及びウレア類 (例えば、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノカルボニルアミノ又はアリールアミノカルボニルアミノ) のような酸誘導体、のような酸素含有基; アミン類 (例えば、アミノ、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ、アミノアルキル、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノアルキル)、アジド類、ニトリル類 (例えば、シアノ、シアノアルキル)、ニトロ類のような窒素含有基; チオール類、チ

30

40

50

オエーテル類、スルホキシド類及びスルホン類（例えば、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル）のような硫黄含有基；並びに 1 つ以上のヘテロ原子を含有する複素環式基（例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7 - アザインドリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフトリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ベンゾオキサジニル、キノキサリニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、フタラジニル及びカルボリニル）を含んでもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0033】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」は、アルキル - O - を意味し；そして「アルコイル」は、アルキル - CO - を意味する。アルコキシ置換基又はアルコキシ - 含有置換基は、例えば、1 つ以上のアルキル基で置換されていてよいが、該置換基は、他に指定のない限り、その後さらに置換されないと理解される。好適なアルコキシ基は、炭素原子 1 個 ~ 6 個を含有する低級アルコキシ基である。

#### 【0034】

本明細書で使用する用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素の基を意味し、好ましくはフッ素、塩素又は臭素の基、より好ましくはフッ素又は塩素の基である。

#### 【0035】

式 (I) の化合物は、1 個以上の不斉炭素原子を有することができ、光学的に純水なエナンチオマー、例えばラセミ体のようなエナンチオマーの混合物、光学的に純水なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在し得る。光学的に活性な形態は、例えば、ラセミ体の分割によって、不斉合成若しくは不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤又は溶離剤を用いるクロマトグラフィー）によって得ることができる。本発明は、これらの形態すべてを包含する。

#### 【0036】

本明細書で使用する用語「薬学的に許容される塩」は、式 (I) の化合物のあらゆる薬学的に許容される塩を意味する。塩は、無機及び有機の酸及び塩基を包含する薬学的に許容される非毒性の酸及び塩基から調製してよい。このような酸は、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p - トルエンスルホン酸等を包含する。特に好ましいのは、フマル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、コハク酸、硫酸及びメタンスルホン酸である。許容される塩基性の塩は、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム）及びアルミニウム塩を包含する。

#### 【0037】

本発明の方法の実施において、本発明の化合物のいずれか 1 つ又は本発明の化合物の任意の組合せ、又はその薬学的に許容される塩の有効量が、当該技術分野において公知である任意の通常の許容される方法で、単独又は組み合わせて投与される。したがって、化合物又は組成物は、経口的に（例えば、口腔）、舌下で、非経口で（例えば、筋肉注射で、静脈内注射で、又は皮下に）、経直腸的に（例えば、坐剤又は洗浄により）、経皮的に（

例えば、皮膚エレクトロポレーション)、又は吸入により(例えば、エアロゾルにより)、錠剤及び懸濁液を含む固体、液体又は気体の投与の形態で投与することができる。投与は、適宜、連続治療での単回単位剤形で、または単回用量治療で行うことができる。治療組成物はまた、パモ酸などの親油性塩と組み合わせた油乳濁剤または分散剤の形態、あるいは皮下または筋肉内投与用の生分解性徐放組成物の形態でもあり得る。

#### 【0038】

本組成物の調製に有用な医薬担体は、固体、液体または気体であり得る；したがって、組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、粉末剤、経腸的コーティング又は他の保護製剤(例えば、イオン交換樹脂上の結合、又は脂質-タンパク質ベシクルに包装)、徐放性製剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアロゾル等の形態をとることができる。担体は、石油、動物、植物又は合成起源の油、例えば、ピーナッツオイル、大豆油、鉱油、ゴマ油等を含む様々な油から選択することができる。水、生理食塩水、水性デキストロース、及びグリコールは、特に(血液と等張である場合)注射液用に好ましい液体担体である。例えば、静脈投与のための製剤は、活性成分の滅菌水溶液を含み、これは、水中で固体活性成分を溶解して水溶液を生成し、溶液を滅菌にすることによって調製する。適切な医薬賦形剤には、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、乳糖、タルク、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、白亜、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール等が挙げられる。組成物には、防腐剤、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、浸透圧を調整するための塩、緩衝剤等などの従来の医薬添加剤を付加してよい。適切な医薬担体及びそれらの製剤は、E. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。そのような組成物は、いずれにしても、有効量の活性化合物をレシipientに対する適正投与のための適した剤形を調製するために適切な担体と一緒に含有するであろう。

10

20

#### 【0039】

本発明の化合物の用量は、多数の要因、例えば、投与方法、投与対象の年齢及び体重、並びに処置される投与対象の疾患に依存し、そして最終的には、主治医又は獣医により決定されるであろう。主治医又は獣医により決定される活性化合物のそのような量は、本明細書及び特許請求の範囲で「治療有効量」と称される。例えば、本発明の化合物の用量は、一般的には約1～約1000mg/日の範囲内である。好ましくは、治療有効量は、約1mg～約500mg/日である。

30

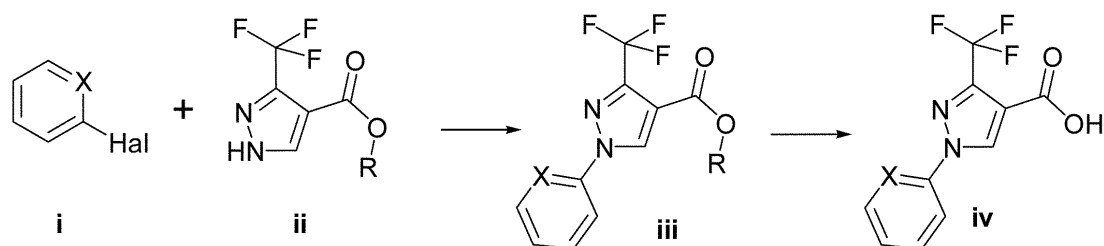
#### 【0040】

本発明の化合物は、市販されている出発物質から、又は当業者に公知の一般合成技術及び手順を用いることによって調製することができる。このような化合物の調製のための適切な反応スキームを以下に概説する。更なる例示は、以下に詳細を記載する具体的な実施例に見出すことができる。

#### 【0041】

##### 【化7】

スキーム1



40

#### 【0042】

スキーム1に示すように、ハロゲン化アリール i (ここで、X = CH又はNである)と

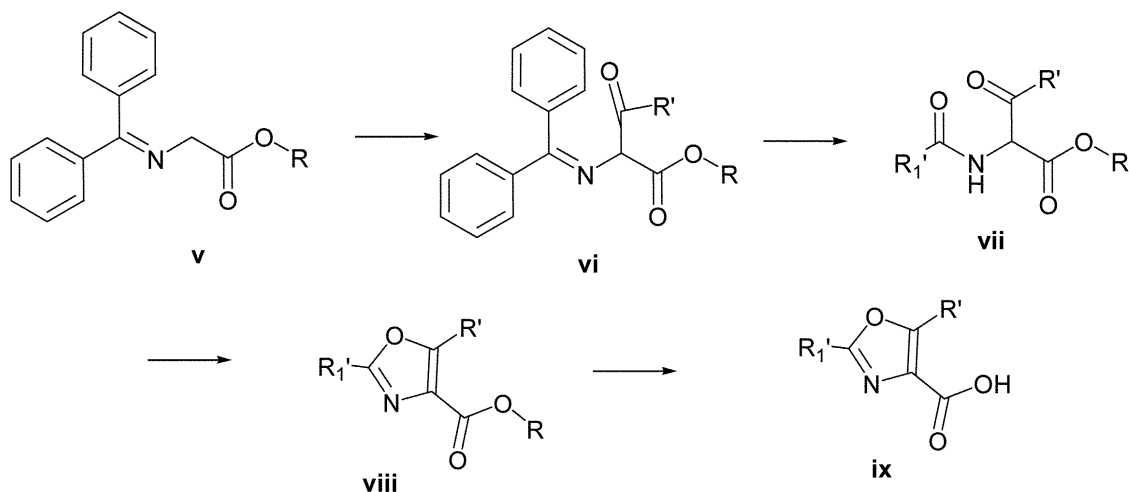
50

3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エステルiii (ここで、R は低級アルキルである) とを、ヨウ化銅 (I) 触媒を用いて反応させて、エステルiiiを与えることができる。ピラゾールエステルiiiは、水性 / 有機混合溶媒中、塩基、通常、リチウム又は水酸化ナトリウムで処理することにより加水分解して、ピラゾール - 4 - カルボン酸ivを与えることができる。

【 0 0 4 3 】

【 化 8 】

スキーム 2



【 0 0 4 4 】

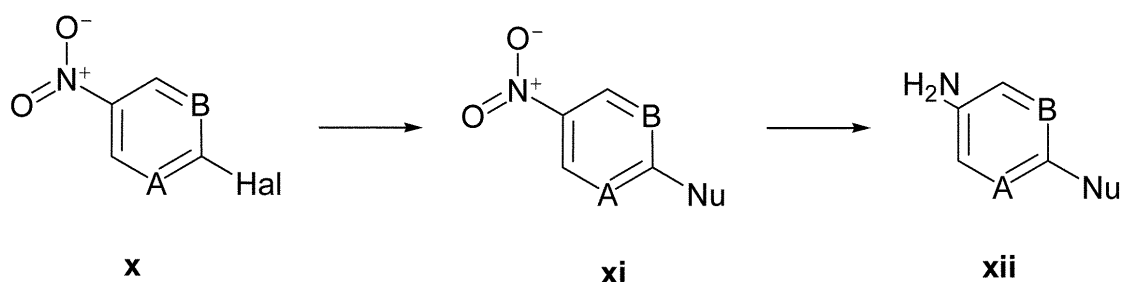
スキーム 2 に示すように、オキサゾール化合物ixは、Org. Lett., 2003, 5 (24), 4567 に記載のものと同様の手順で調製できる。市販されている又はBioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11 (15), 1975に記載の手順に従って調製される化合物v (ここで、R は低級アルキル、ベンジル又は他の保護基である) を、強塩基、通常、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド及び無水物又は酸クロリド (ここで、R' は、低級アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり得る) を用いて適切な溶媒、通常テトラヒドロフラン中で処理し、ケトエステルviを得ることができる。ジフェニルイミンviを、THF中、2 N HCl 水溶液で加水分解して、アミンHCl 塩を得て、これをピリジンの存在下、適切な溶媒、通常ジクロロメタン中、酸クロリド又は無水物でアシル化し、化合物vii (ここで、R<sub>1</sub>' は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルキル、又はシクロアルキルである) を得ることができる。オキサゾール環は、化合物vii、トリフェニルホスフィン及びヨウ素を、テトラヒドロフラン中、冷却しながら混合することにより生成することができる。オキサゾールエステルviiiを、水性 / 有機混合溶媒中、塩基、通常、水酸化リチウムで処理することにより加水分解して、オキサゾール - 4 - カルボン酸ixを得ることができる。

30

【 0 0 4 5 】

【 化 9 】

スキーム 3



50

## 【 0 0 4 6 】

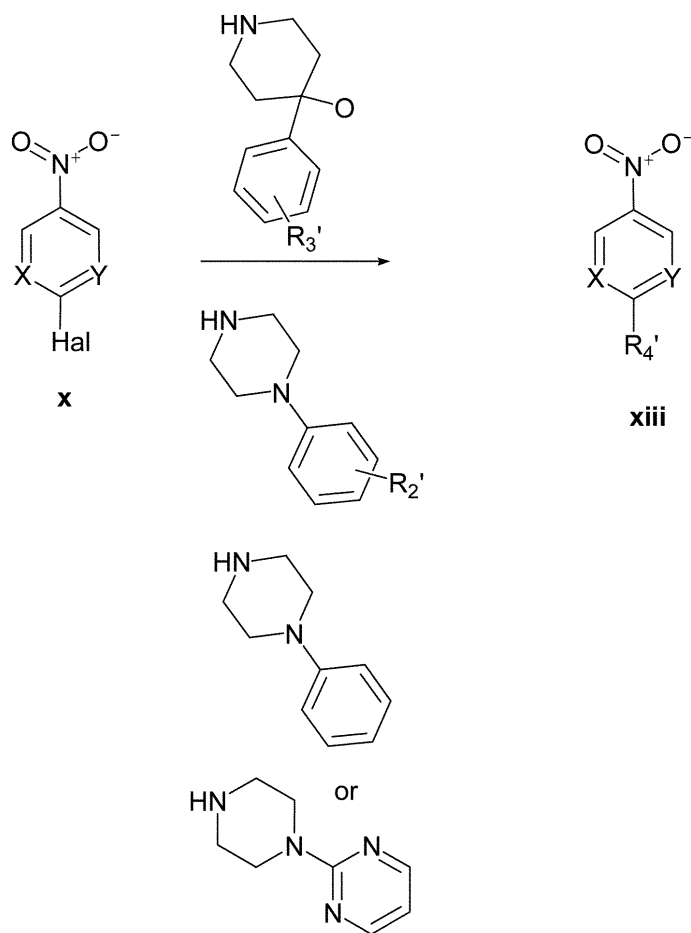
スキーム 3 に示すように、市販されているニトロハロゲン化アリール x (ここで、A 及び B は、C H 又は N であり、そして H a l は、F、C l 又は B r であり得る)、適切な溶媒、通常ジクロロメタン又は N, N - ジメチルホルムアミド中、加熱しながら又は加熱せずに、求核試薬、通常アミン及び中和化塩基、通常 E t<sub>3</sub>N で処理して、対応する置換ニトロアリール x i (ここで、N u は、置換又は非置換の環状アミン、例えばピロリジン、ピペリジン、又はピペラジンであり得る)を得ることができる。化合物 x i 中のニトロ基は、適切な溶媒、通常酢酸エチル若しくはメタノール中、水素圧、通常 5 0 p s i 下、触媒；通常 1 0 % パラジウム担持炭の存在下で、又は H C l 中の S n C l<sub>2</sub> で還元することができ、置換アリールアミン x i i を与え得る。

10

## 【 0 0 4 7 】

## 【 化 1 0 】

スキーム 4



20

30

## 【 0 0 4 8 】

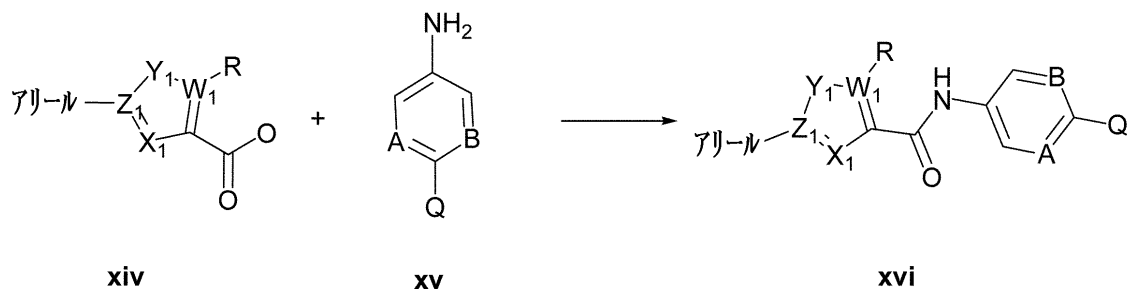
スキーム 4 において、化合物 x (X 及び Y は、C H 又は N であり得、H a l は、F、C l、B r 又は I であり得る)を、塩基の存在下、種々の環状アミンで処理して、求核芳香族置換を介して、対応するニトロ付加物 (x i i i) (ここで、R<sub>2</sub>' 及び R<sub>3</sub>' は、ハロゲン、低級アルキル、ハロアルキル、カルボキシル、又はカルバルコキシであってよい)を与えることができる。得られたニトロ化合物をスキーム 3 において対応するアミンに還元することができる。

40

## 【 0 0 4 9 】

## 【化 1 1】

スキーム5



10

## 【0050】

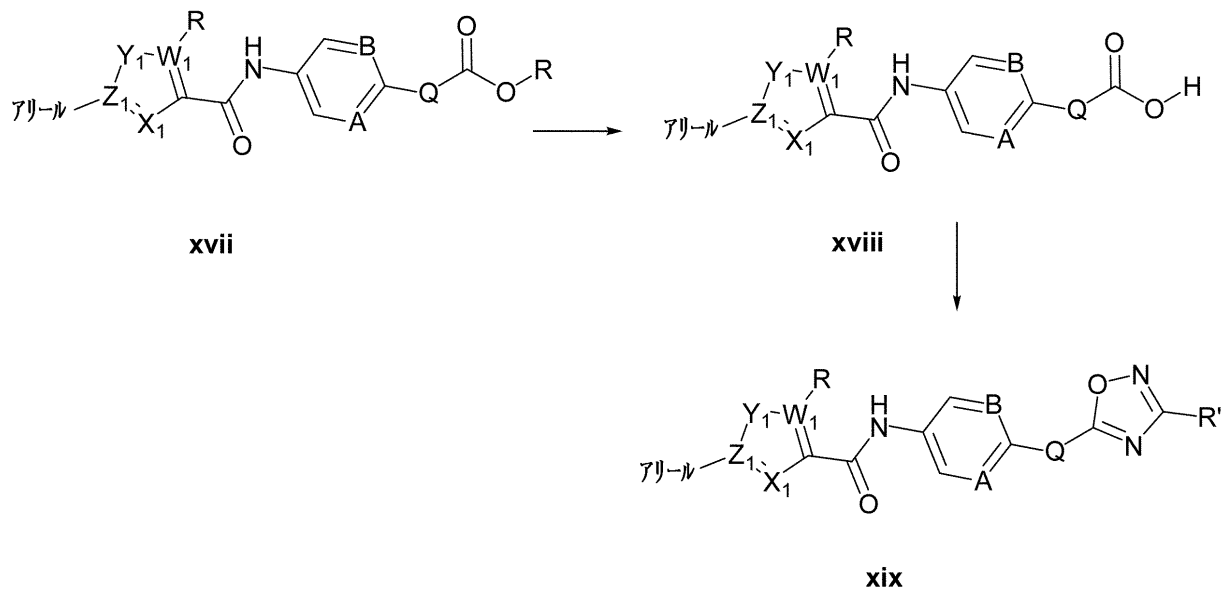
スキーム5において、アリール-置換5員複素環式カルボン酸**xiv**（ここで、 $Z_1$ は、炭素又は窒素であり得、 $X_1$ は、炭素又は窒素であり得、そして $Y_1$ は、酸素、窒素、又は炭素であり得、 $W_1$ は、炭素又はSであり得、そしてRは、低級アルキル、フッ素置換アルキル、アルコキシ基であり得るか、又は $W_1$ がSであるときは、存在しない）とアリールアミン**xv**（ここで、A及びBは、炭素又は窒素であり得、そしてQは、エーテル結合を有するか又は有しない置換ヘテロシクロ脂肪族、例えば、ピペリジン-4-カルボキシレート、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-Bo c、ピペリジン-1-Bo c、又はピロリジン-3-カルボキシレートであり得る）とのアミド形成は、酸クロリド、混合酸無水物又はカップリング試薬のような一般アミドカップリング方法を用いて実施し得る。アミド**xvi**を得るのに、様々なカップリング試薬、例えば、BOP、PyBrop、又はEDCI及びHOBtを用いてよいことが理解される。

20

## 【0051】

## 【化 1 2】

スキーム6



30

40

## 【0052】

スキーム6において、エステル**xvii**（ここで、 $Z_1$ は、炭素又は窒素であり得、 $X_1$ は、炭素又は窒素であり得、そして $Y_1$ は、酸素、窒素、又は炭素であり得、 $W_1$ は、炭素

50

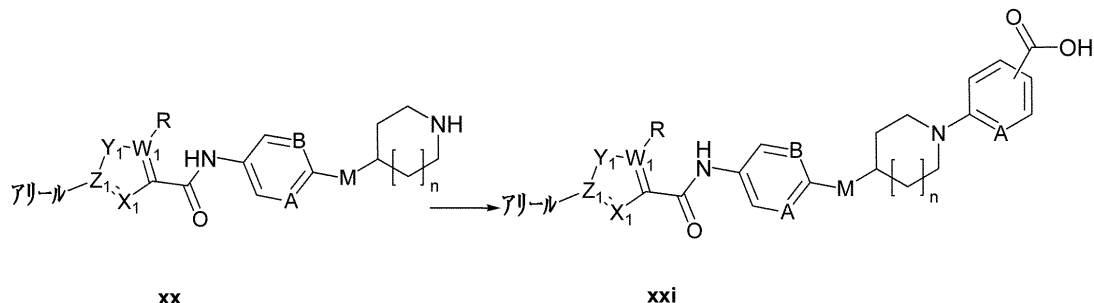
又はSであり得、そしてRは、低級アルキル、フッ素置換アルキル、アルコキシ基であり得るか、又は $W_1$ がSであるときは、存在せず、A及びBは、炭素又は窒素であり得、そしてQは、上述のような置換ヘテロシクロ脂肪族であり得る)を、例えば、水酸化ナトリウム、カリウム又はリチウムのような塩基と反応させることにより、加水分解して、酸xviiiとすることができる。酸xviiiは、対応する酸クロリドに変換し、N-ヒドロキシアシルアミジン、続いてTB AFと反応させると、オキサジアゾールxix(ここで、R'は、メチル、エチル、イソプロピル又はシクロプロピルのような低級アルキルであり得る)を与えることができる。

【0053】

【化13】

10

スキーム7



20

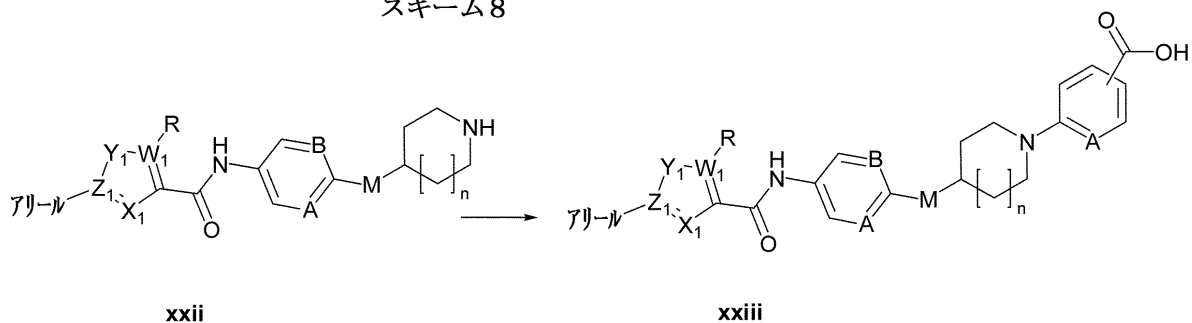
【0054】

スキーム7において、アミンxx(ここで、 $Z_1$ は、炭素又は窒素であり得、 $X_1$ は、炭素又は窒素であり得、そして $Y_1$ は、酸素、窒素、又は炭素であり得、 $W_1$ は、炭素又はSであり得、そしてRは、低級アルキル、フッ素置換アルキル、アルコキシ基であり得るか、又は $W_1$ がSであるときは、存在せず、A及びBは、炭素又は窒素であり得、nは、0又は1であり得、Mは、酸素であるか、又は存在しない)を、ハロアリアル酸と無機塩基、例えば、炭酸カリウムと共に加熱し、酸xxiを与えることができる。

【0055】

【化14】

スキーム8



30

【0056】

スキーム8において、アミンxxii(ここで、 $Z_1$ は、炭素又は窒素であり得、 $X_1$ は、炭素又は窒素であり得、そして $Y_1$ は、酸素、窒素、又は炭素であり得、 $W_1$ は、炭素又はSであり得、そしてRは、低級アルキル、フッ素置換アルキル、アルコキシ基であり得るか、又は $W_1$ がSであるときは、存在せず、A及びBは、炭素又は窒素であり得、nは、0又は1であり得、そしてMは、酸素であるか、又は存在しない)を、強塩基、例えば、ナトリウムtert-ブトキシド、及び触媒、例えば、 $Pd_2(dba)_3$ 及びリガンド、例えば、X-PHOSの存在下、ハロアリアル酸エステルと共に加熱し、続いてエステル加水分解して、酸xxiiiを与える。

40

【0057】

実施例

50

以下の実施例は、説明のためであって、いかなる形であれ、本発明を限定することを目的としない。

#### 【0058】

##### 一般的方法：

融点は、トーマス・フーパー (Thomas-Hoover) 融点装置で得られ、補正していない。Perkin-Elmer model 241 旋光計を用いて旋光度を測定した。Varian XL-200、Mercury-300 又は Unityplus 400 MHz 分光計を用いて  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルを記録した。内部標準として、テトラメチルシラン (TMS) を用いてもよい。電子衝撃 (EI、70 eV) 及び高速原子衝撃 (FAB) 質量分析スペクトルを VG Autospec 又は VG 70E-HF 質量分析装置で測った。カラムクロマトグラフィーに用いたシリカゲルは、Mallinkrodt SiliCar 230 ~ 400 メッシュのフラッシュクロマトグラフィー用シリカゲルを用いた；カラムは、流速を上げるために最初窒素圧 0 ~ 5 psi の窒素のもとで作動させた。薄層クロマトグラムを、E. Merck (E. Merck #1.05719) から得たシリカゲルでコーティングしたガラス薄層プレート上で行い、暗室内で 254 nm UV 光下で見ることによるか、 $\text{I}_2$  の蒸気に曝露するか、あるいはリンモリブデン酸 (PMA) のエタノール水溶液をスプレーするか、又は  $\text{Cl}_2$  に曝露した後に E. Von Arx, M. Faupel and M. Brugger, J. Chromatography, 1976, 220, 224-228 に従って調製した 4, 4'-テトラメチルジアミノジフェニルメタン試薬をスプレーすることにより、視覚化した。

#### 【0059】

逆相高圧液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) を、Rainin HPLC を使用し、4.1 × 300 mm、8 µm、Dynamax (商標) C-18 カラムを流速 49 mL/分 で用い、アセトニトリル：水 (各々 0.75 % TFA を含有) 勾配、通常 5 ~ 95 % アセトニトリルを用いて、35 ~ 40 分間かけて行った。HPLC 条件は、通常フォーマット (5 - 95 - 35 - 214) に記載されている；ここには、214 nm の波長の紫外線検出器で流出物を観測しながら、水中 5 % ~ 95 % アセトニトリルの直線勾配に 35 分間付すことが記載されている。

#### 【0060】

分取超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) は、Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE, USA 製の Berger MultiGram II 超臨界流体クロマトグラフィーシステム (Model SD-1) で実施した。このシステムは、DAICEL AD キラルカラムを備えた自動液体注入システム、注入の実施に用いられる 5 mL ループ、及びカラム温度の制御に用いられる温度制御モジュール (TCM) で構成されていた。クロマトグラフィー条件：SFC 分離は、温度 30、流速 70 mL/分、及び  $\text{CO}_2$  圧 100 bar で実施した。SFC 検出には、高圧流動セルを備えた Knauer 可変波長 UV 検出器 (Mettler-Toledo により供給された) を使用した。SFC の検出は 220 nm の UV 吸光度測定により実施した。

#### 【0061】

塩化メチレン (ジクロロメタン)、2-プロパノール、DMF、THF、トルエン、ヘキサン、エーテル及びメタノールは、Fisher 又は Baker 試薬等級であり、記載のない限り更に精製しないで使用し、アセトニトリルは Fisher 又は Baker HPLC 等級であり、そのまま使用した。

#### 【0062】

本明細書で使用される定義は：

DGAT はジアシルグリセロール：アシル CoA-O-アシルトランスフェラーゼであり、

THF はテトラヒドロフランであり、

DMF は N, N-ジメチルホルムアミドであり、

DMA は N, N-ジメチルアセトアミドであり、

DMSO はジメチルスルホキシドであり、

DCM はジクロロメタンであり、

DME はジメトキシエタンであり、

10

20

30

40

50

MeOHはメタノールであり、  
 EtOHはエタノールであり、  
 NaOHは水酸化ナトリウムであり、  
 NBSは、N - プロモスクシンイミドであり、  
 TFAは、1, 1, 1 - トリフルオロ酢酸であり、  
 HOBtは、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールであり、  
 BOPは、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム  
 ヘキサフルオロホスファートであり、  
 PyBropは、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートであり、  
 EDCIは、1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸  
 塩であり、  
 DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンであり、  
 X - PHOSは、(2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル - 2 -  
 イル)ジシクロヘキシルホスフィンであり、  
 Pd2(dba)3は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムであり、  
 ブラインは、飽和塩化ナトリウム水溶液であり、  
 DAGは、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロールであり、  
 TLCは、薄層クロマトグラフィーであり、  
 RP HPLCは、逆相高速液体クロマトグラフィーであり、  
 APCI - MSは、大気圧化学イオン化質量分析であり、  
 ES - MSは、エレクトロスプレー質量分析であり、  
 LCMSは、液体クロマトグラフィー質量分析であり、  
 RTは室温又は周囲温度である。

10

20

30

40

50

#### 【0063】

Biotageカラムシリカゲルクロマトグラフィーは、Dyax CorporationのBiotage Divisionが供給する40g(40sカラム)、90g(40mカラム)又は800g(75mカラム)プレパックを用いたフラッシュクロマトグラフィーシステムの使用を指す。溶離は、ヘキサン - 酢酸エチル混合物を用いて10 ~ 15 psi窒素圧で行った。

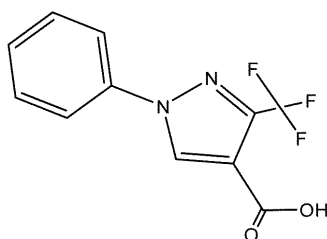
#### 【0064】

パートI：好適な中間体の調製

1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の調製

#### 【0065】

#### 【化15】



#### 【0066】

丸底フラスコ内のトルエン(12 mL)中の3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル(2.5 g、12.0 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.69 g、3.6 mmol)及び炭酸カリウム(3.49 g、25.3 mmol)の混合物をアルゴンでパージした。反応混合物に、次にヨードベンゼン(1.61 mL、14.4 mmol)及びラセミ体のtrans - N, N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン(1.16 mL、7.2 mmol)を加えた。スラリーを、油浴中、110 °Cで24時間、Ar下で加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッド上で濾過した。有機洗浄物を合わせて、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフ

イー (Isco 120 g カラム、0 30 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (2.91 g、85 %) をオフホワイトの固体として得た。試料について得られた NMR スペクトルは、その構造と一致した。

【0067】

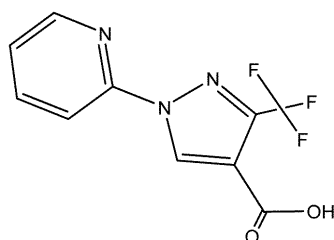
メタノール (20 mL) 中の 1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (1.25 g、4.4 mmol) 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (17.3 mL) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、1 N 塩酸水溶液で pH 約 1 まで酸性化した。スラリーを塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び濃縮により、1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (1 g、収率 89 %) をオフホワイトの固体として得て、これをさらに精製することなく、次の工程でそのまま使用した。C 11 H 7 F 3 N 2 O 2 (m/e) の LCMS の計算値 256、実測値 255 (M - H)。

【0068】

1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の調製

【0069】

【化16】



【0070】

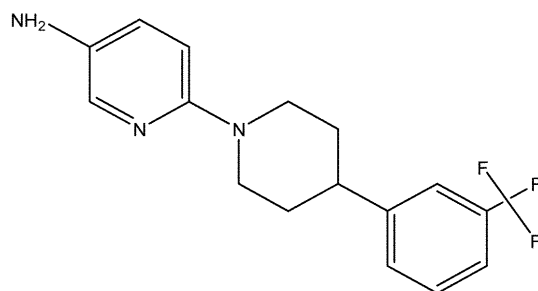
上記 1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の調製に用いたものと同様の方法で、1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル及び 2 - クロロピリジンから、続いてエステル加水分解して調製した。C 10 H 6 F 3 N 3 O 2 (m/e) の LCMS の計算値 257、実測値 258 (M + H)。

【0071】

4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 5' - イルアミンの調製

【0072】

【化17】



【0073】

DMF (15 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (500 mg、3.2 mmol) 及び 4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペリジン塩酸塩の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (1.70 mL、9.60 mmol) を加えた。混合物を密閉管中 80 で 2

10

20

30

40

50

4 時間加熱した。混合物を濃縮乾固させて、メタノール中でトリチュレートし、5'-ニトロ-4-(3-トリフルオロメチル( triflouromethyl ) - フェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニルを得た。試料について得られた N M R スペクトルは、その構造と一致した。

【 0 0 7 4 】

エタノール ( 1 5 mL ) 中の上記の 5' - ニトロ - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル ( 5 0 0 mg、1 . 4 2 mmol ) の溶液に、1 0 % パラジウム担持炭 ( 1 0 0 mg ) を加えた。混合物を 5 0 psi で 2 時間水素化した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を蒸発させて、4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 5' - イルアミンを得て、これをさらに精製して次の工程で用いた。C 1 7 H 1 8 F 3 N 3 ( m / e ) の L C M S の計算値 3 2 1、実測値 3 2 2 ( M + H ) 。

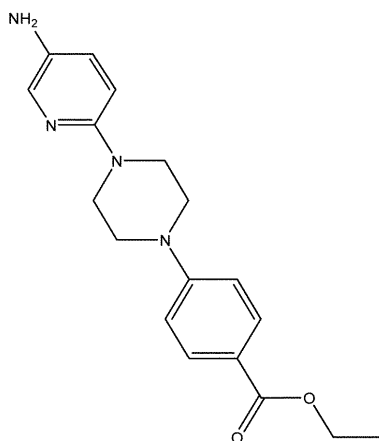
10

【 0 0 7 5 】

4 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸エチルエステルの調製

【 0 0 7 6 】

【 化 1 8 】



20

【 0 0 7 7 】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 5' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、4 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸エチルエステルを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 4 - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸エチルエステルから、続いて水素化して調製した。C 1 8 H 2 2 N 4 O 2 ( m / e ) の L C M S の計算値 3 2 6、実測値 3 2 7 ( M + H ) 。

30

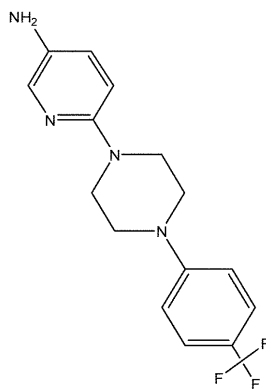
【 0 0 7 8 】

6 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

【 0 0 7 9 】

40

## 【化 19】



10

## 【0080】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、6 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 1 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジンから、続いて水素化して調製した。C 16 H 17 F 3 N 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 322、実測値 323 ( M + H )。

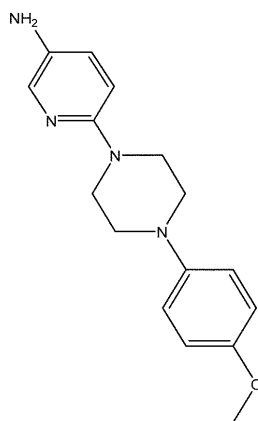
20

## 【0081】

6 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

## 【0082】

## 【化 20】



30

## 【0083】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、6 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 1 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジンから、続いて水素化して調製した。C 16 H 20 N 4 O ( m / e ) の L C M S の計算値 284、実測値 285 ( M + H )。

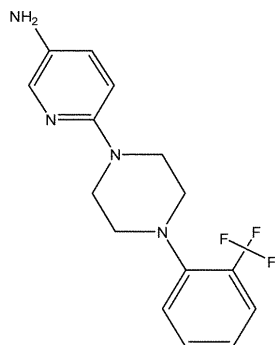
40

## 【0084】

6 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

## 【0085】

## 【化 2 1】



10

## 【0086】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、6 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 1 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジンから、続いて水素化して調製した。C 1 6 H 1 7 F 3 N 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 3 2 2 、実測値 3 2 3 ( M + H ) 。

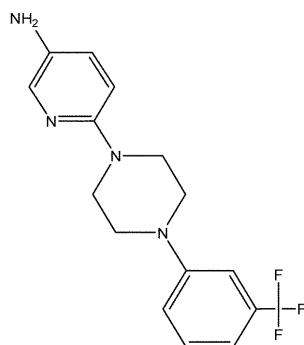
## 【0087】

6 - [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

20

## 【0088】

## 【化 2 2】



30

## 【0089】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、6 - [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 1 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジンから、続いて水素化して調製した。C 1 6 H 1 7 F 3 N 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 3 2 2 、実測値 3 2 3 ( M + H ) 。

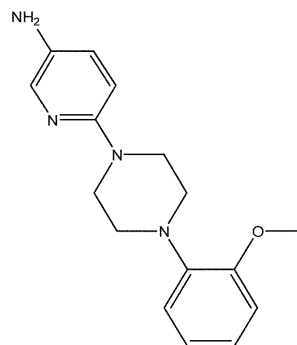
40

## 【0090】

6 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

## 【0091】

## 【化 2 3】



10

## 【0092】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、6 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 1 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジンから、続いて水素化して調製した。C 1 6 H 2 0 N 4 O ( m / e ) の L C M S の計算値 2 8 4 、実測値 2 8 5 ( M + H ) 。

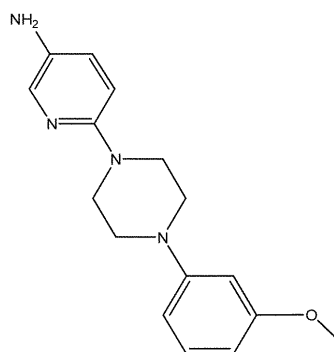
## 【0093】

6 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

20

## 【0094】

## 【化 2 4】



30

## 【0095】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、6 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 1 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジンから、続いて水素化して調製した。C 1 6 H 2 0 N 4 O ( m / e ) の L C M S の計算値 2 8 4 、実測値 2 8 5 ( M + H ) 。

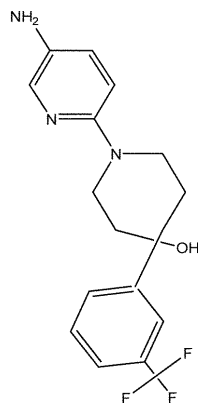
40

## 【0096】

5 ' - アミノ - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 4 - オールの調製

## 【0097】

## 【化 2 5】



10

## 【0098】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、5 ' - アミノ - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 4 - オールを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペリジン - 4 - オールから、続いて水素化して調製した。C 1 7 H 1 8 F 3 N 3 O ( m / e ) の L C M S の計算値 3 3 7 、実測値 3 3 8 ( M + H ) 。

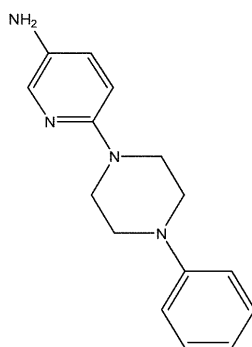
20

## 【0099】

6 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

## 【0100】

## 【化 2 6】



30

## 【0101】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、6 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 1 - フェニル - ピペラジンから、続いて水素化して調製した。C 1 5 H 1 8 N 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 2 5 4 、実測値 2 5 5 ( M + H ) 。

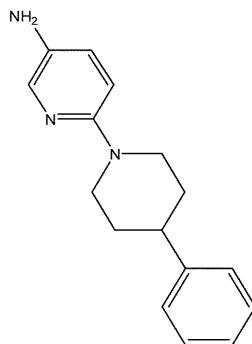
40

## 【0102】

4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製

## 【0103】

## 【化 2 7】



10

## 【 0 1 0 4】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 4 - フェニル - ピペリジンから、続いて水素化して調製した。C 1 6 H 1 9 N 3 ( m / e ) の L C M S の計算値 2 5 3、実測値 2 5 4 ( M + H )。

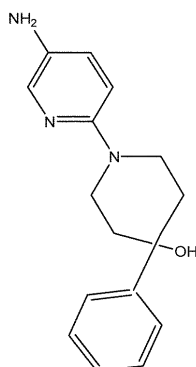
## 【 0 1 0 5】

5 ' - アミノ - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 4 - オールの調製

20

## 【 0 1 0 6】

## 【化 2 8】



30

## 【 0 1 0 7】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、5 ' - アミノ - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 4 - オールを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - オールから、続いて水素化して調製した。C 1 6 H 1 9 N 3 O ( m / e ) の L C M S の計算値 2 6 9、実測値 2 7 0 ( M + H )。

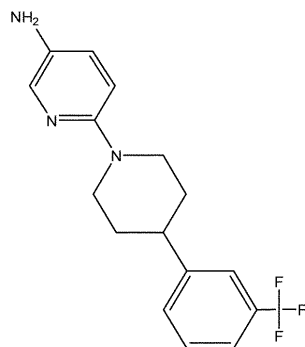
40

## 【 0 1 0 8】

4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製

## 【 0 1 0 9】

## 【化 2 9】



10

## 【0 1 1 0】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペリジンから、続いて水素化して調製した。C 1 7 H 1 8 F 3 N 3 ( m / e ) の L C M S の計算値 3 2 1 、実測値 3 2 2 ( M + H ) 。

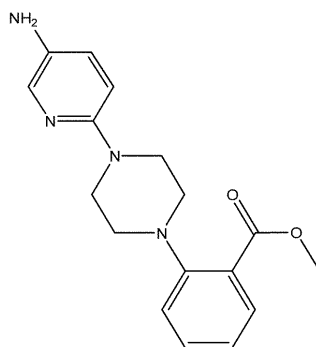
## 【0 1 1 1】

20

6 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

## 【0 1 1 2】

## 【化 3 0】



30

## 【0 1 1 3】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、6 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジンから、続いて水素化して調製した。C 1 5 H 1 7 F N 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 2 7 2 、実測値 2 7 3 ( M + H ) 。

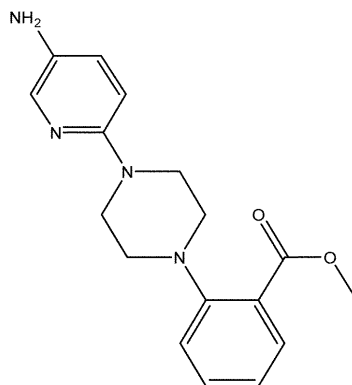
40

## 【0 1 1 4】

2 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸メチルエステルの調製

## 【0 1 1 5】

## 【化 3 1】



10

## 【0 1 1 6】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、2 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸メチルエステルを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 2 - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸メチルエステルから、続いて水素化して調製した。C 1 7 H 2 0 N 4 O 2 ( m / e ) の L C M S の計算値 3 1 2 、実測値 3 1 3 ( M + H ) 。

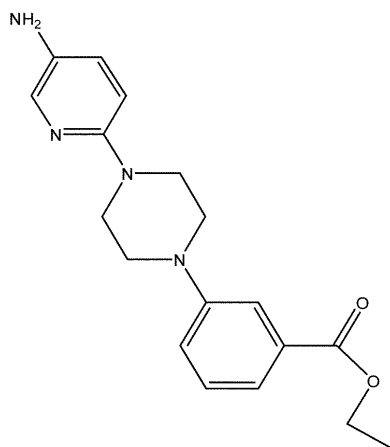
## 【0 1 1 7】

20

3 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸エチルエステルの調製

## 【0 1 1 8】

## 【化 3 2】



30

## 【0 1 1 9】

上記 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イルアミンの調製に用いたものと同様の方法で、3 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸エチルエステルを、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン及び 3 - ピペラジン - 1 - イル - 安息香酸エチルエステルから、続いて水素化して調製した。C 1 8 H 2 2 N 4 O 2 ( m / e ) の L C M S の計算値 3 2 6 、実測値 3 2 7 ( M + H ) 。

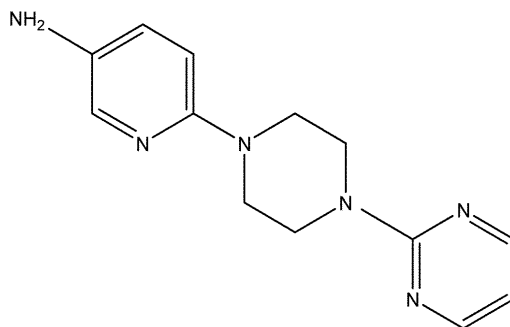
40

## 【0 1 2 0】

6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イルアミンの調製

## 【0 1 2 1】

## 【化 3 3】



10

## 【0 1 2 2】

D M F ( 1 5 mL ) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン ( 5 0 0 mg、 3 . 2 mmol ) 及び 2 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン ( 5 2 0 mg、 3 . 2 mmol ) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン ( 2 . 7 0 mL、 1 5 . 5 mmol ) を加えた。混合物を密閉管中 8 0 で 2 4 時間加熱した。混合物を濃縮乾固させ、メタノール中でトリチュレートして、2 - [ 4 - ( 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリミジンを得た。この試料の N M R スペクトルは、その構造と一致した。

## 【0 1 2 3】

2 N 塩酸 ( 7 . 5 0 mL ) 中の上記の 2 - [ 4 - ( 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリミジン ( 6 0 0 mg、 2 . 1 mmol ) の溶液に、S n C l <sub>2</sub> ( 1 . 6 0 g、 8 . 4 mmol ) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、1 N N a O H で塩基性化した。粗固体をメタノール中でトリチュレートして、6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イルアミンを黄色の固体として得た。試料について得られた N M R スペクトルは、その構造と一致した。C 1 3 H 1 6 N 6 ( m / e ) の L C M S の計算値 2 5 6、実測値 2 5 7 ( M + H ) 。

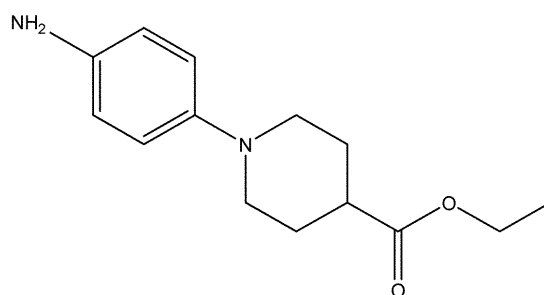
20

## 【0 1 2 4】

1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0 1 2 5】

## 【化 3 4】



30

## 【0 1 2 6】

C H <sub>3</sub> C N ( 2 0 mL ) 中の 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( 2 . 0 g、 1 . 5 0 mL、 1 4 mmol )、ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 2 . 2 g、 2 . 1 5 mL、 1 4 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 9 . 7 g、 7 0 mmol ) の溶液を、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 5 ~ 5 0 % 酢酸エチルでの溶離勾配 ) により精製して、1 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル 2 . 0 g を黄色の固体として得た。上記 1 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル 1 . 0 g を、M e O H 中、水素圧 5 0 psi 下で、1 0 % P d / C ( 2 0 0 mg ) を用いて 2 時間水素化した。触媒を濾過し、残留物を濃縮して、1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを得た。この物質をさらに精製することなく次の工程でそのまま使用した。

40

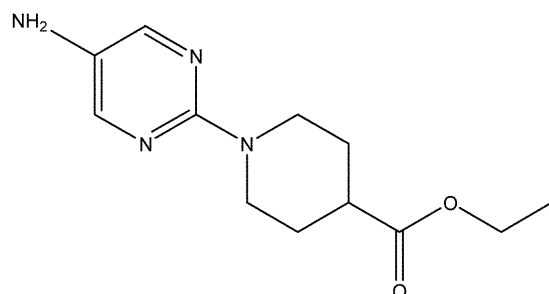
50

## 【 0 1 2 7 】

1 - ( 5 - アミノ - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

## 【 0 1 2 8 】

## 【 化 3 5 】



10

## 【 0 1 2 9 】

上記 1 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、1 - ( 5 - ニトロ - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを、2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン ( 2 . 0 g 、 1 2 . 5 mmol ) 、ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 1 . 9 7 g 、 1 . 9 3 mL 、 1 2 . 5 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 8 . 6 4 g 、 6 2 . 5 mmol ) から調製した。上記 1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、1 - ( 5 - アミノ - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを、1 - ( 5 - ニトロ - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 1 0 % Pd / C 、 5 0 psi 、 MeOH ) を水素化することにより調製した。この物質をさらに精製することなく次の工程でそのまま使用した。

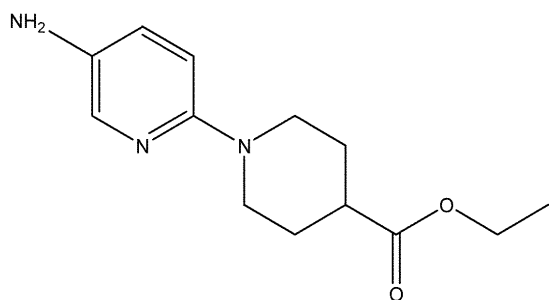
20

## 【 0 1 3 0 】

5' - アミノ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

## 【 0 1 3 1 】

## 【 化 3 6 】



30

## 【 0 1 3 2 】

上記 1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、5' - アミノ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステルを、市販されているエチル 1 - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - ピペリジニルカルボキシレート ( 1 0 % Pd / C 、 5 0 psi 、 MeOH ) を水素化することにより調製した。この物質をさらに精製することなく次の工程でそのまま使用した。

40

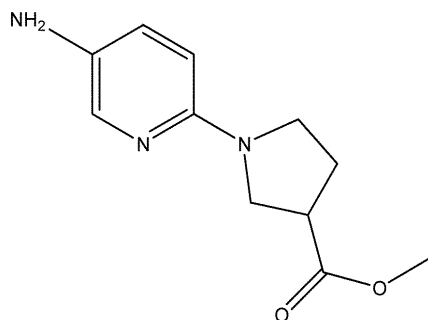
## 【 0 1 3 3 】

1 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルの調製

## 【 0 1 3 4 】

50

## 【化 3 7】



10

## 【0 1 3 5】

上記 1 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、1 - ( 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを、2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジン、ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル及び炭酸カリウム ( 還流下 ) から調製した。上記 1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、1 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを、1 - ( 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル ( 10 % Pd / C、50 psi、MeOH ) を水素化することにより調製した。この物質をさらに精製することなく次の工程でそのまま使用した。

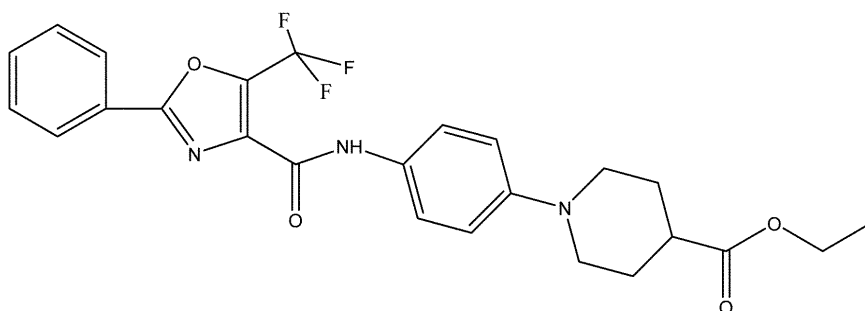
20

## 【0 1 3 6】

1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0 1 3 7】

## 【化 3 8】



30

## 【0 1 3 8】

DMF ( 10 mL ) 中の 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 92.6 mg、3.6 mmol )、トリエチルアミン ( 910 mg、1.25 mL、9.0 mmol )、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート ( Py Bro P、2.51 g、5.4 mmol ) 及び 1 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 3.6 mmol、上で調製した ) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で 2 回洗浄した。有機相を次に Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 10 ~ 50 % 酢酸エチルでの溶離勾配 ) により精製して、1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを得た。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ( M + H ) の HRMS 計算値 488.1792、実測値 488.1792。

40

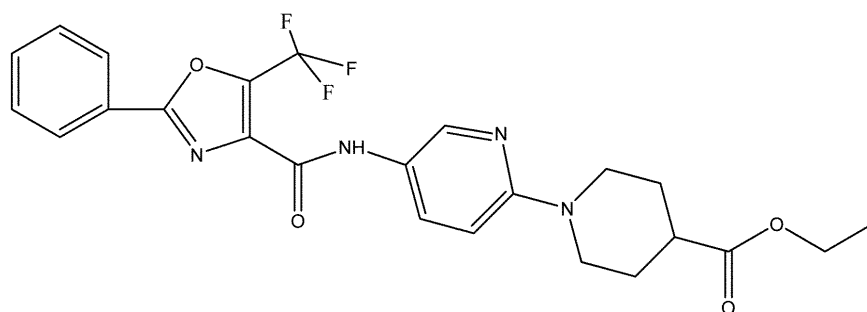
## 【0 1 3 9】

1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリミジン - 2 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

50

【 0 1 4 0 】

【 化 3 9 】



10

【 0 1 4 1 】

上記 1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、 1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピペリジン - 2 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを、 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 1 . 2 当量 ) 及び 1 - ( 5 - アミノ - ピペリジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルから調製した。C 23 H 22 F 3 N 5 O 4 ( M + H ) の H R M S 計算値 490 . 1697、実測値 490 . 1695。

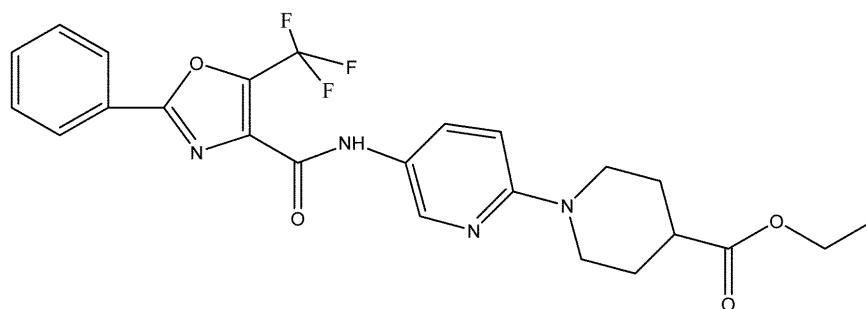
20

【 0 1 4 2 】

5' - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

【 0 1 4 3 】

【 化 4 0 】



30

【 0 1 4 4 】

上記 1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、 5' - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステルを、 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 5' - アミノ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステルから調製した。C 24 H 23 F 3 N 4 O 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 488 . 46、実測値 489 . 17 ( M + H )。

40

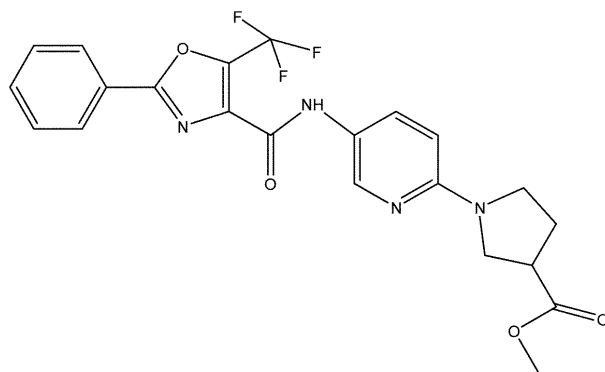
【 0 1 4 5 】

1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルの調製

【 0 1 4 6 】

50

## 【化 4 1】



10

## 【0147】

上記 1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 1 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルから調製した。

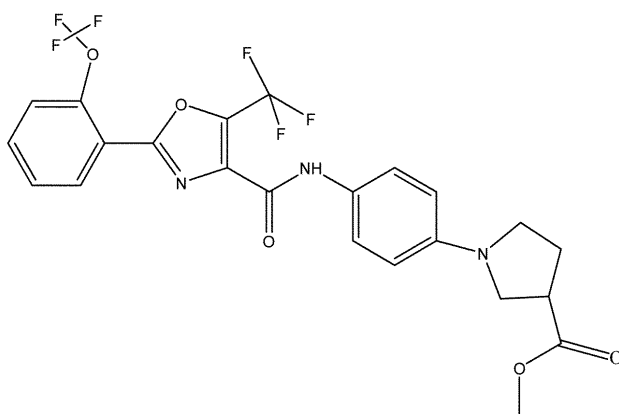
20

## 【0148】

5' - { [ 2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製

## 【0149】

## 【化 4 2】



30

## 【0150】

上記 1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの調製に用いたものと同様の方法で、5' - { [ 2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステルを、2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 5' - アミノ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステルから調製した。

40

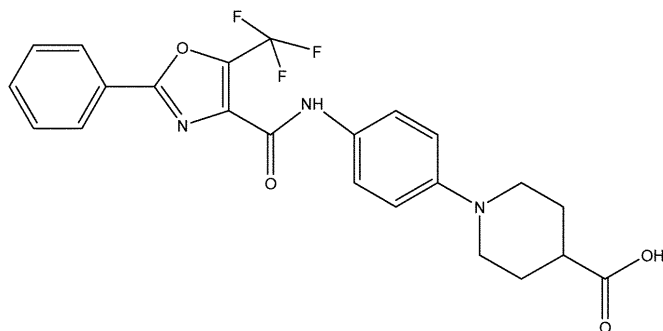
## 【0151】

1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製

## 【0152】

50

## 【化 4 3】



10

## 【0153】

MeOH 20 mL中の1-〔4-〔(2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボニル)-アミノ〕-フェニル〕-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(1.1 g、2.3 mmol)の溶液を、2 N NaOH 2.8 mL(5.6 mmol)で処理し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を次に濃縮して、MeOH溶媒の大半を除去した。残留物を次に濃HClで中和した。白色の沈殿物が生じた。生成物を次に濾過により回収し、水で洗浄し、エーテルでトリチュレートし、乾燥させ、1-〔4-〔(2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボニル)-アミノ〕-フェニル〕-ピペリジン-4-カルボン酸0.82 gを得た。この物質をさらに精製することなく次の工程で用いた。

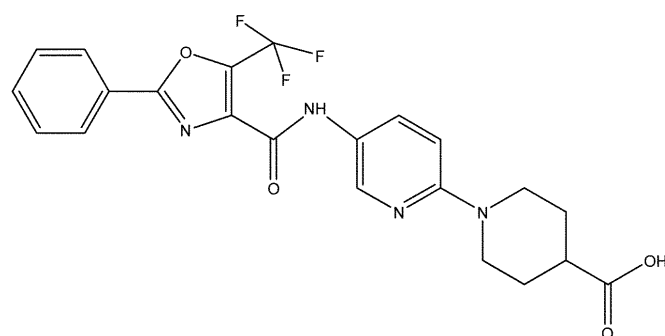
20

## 【0154】

5'-〔(2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボニル)-アミノ〕-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸の調製

## 【0155】

## 【化 4 4】



30

## 【0156】

上記1-〔4-〔(2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボニル)-アミノ〕-フェニル〕-ピペリジン-4-カルボン酸の調製に用いたものと同様の方法で、5'-〔(2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボニル)-アミノ〕-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸を、5'-〔(2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボニル)-アミノ〕-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル(2.3 g、4.7 mmol)及び2 N 水酸化ナトリウム(14.1 mmol、7.05 mL)から調製した。この物質をさらに精製することなく次の工程で用いた。

40

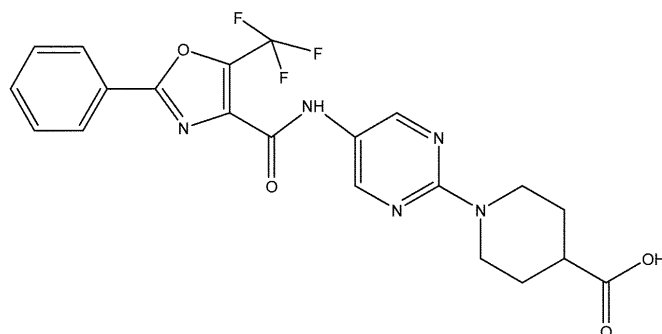
## 【0157】

1-〔5-〔(2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボニル)-アミノ〕-ピリミジン-2-イル〕-ピペリジン-4-カルボン酸の調製

## 【0158】

50

## 【化 4 5】



10

## 【0159】

上記 1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製に用いたものと同様の方法で、1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリミジン - 2 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸を、1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピペリジン - 2 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル及び 2 N 水酸化ナトリウムから調製した。この物質をさらに精製することなく次の工程で用いた。

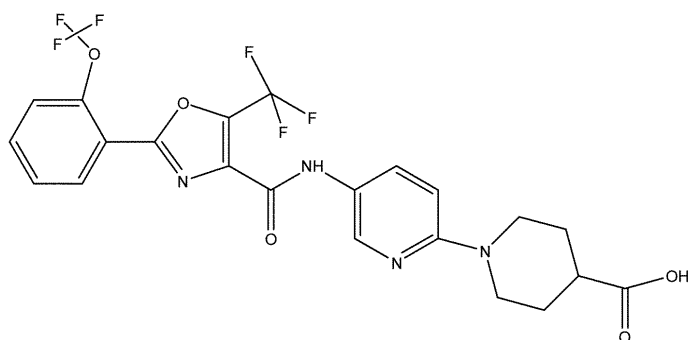
20

## 【0160】

5' - { [ 2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸の調製

## 【0161】

## 【化 4 6】



30

## 【0162】

上記 1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製に用いたものと同様の方法で、5' - { [ 2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸を、5' - { [ 2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル及び 2 N 水酸化ナトリウムから調製した。この物質をさらに精製することなく次の工程で用いた。

40

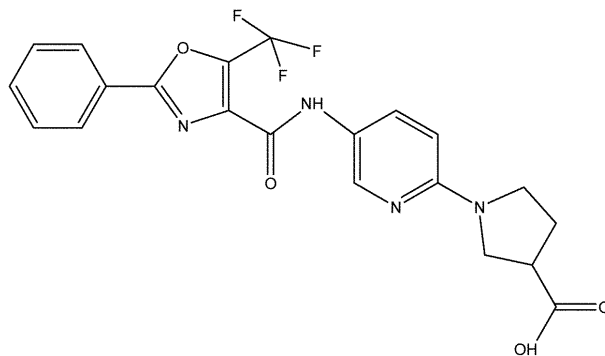
## 【0163】

1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - カルボン酸の調製

## 【0164】

50

## 【化 4 7】



10

## 【 0 1 6 5】

上記 1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸の調製に用いたものと同様の方法で、1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - カルボン酸を、1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル及び 2 N 水酸化ナトリウムから調製した。この物質をさらに精製することなく次の工程で用いた。

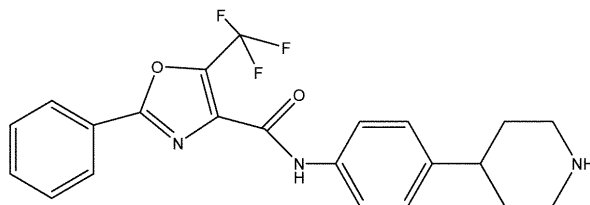
20

## 【 0 1 6 6】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド

## 【 0 1 6 7】

## 【化 4 8】



30

## 【 0 1 6 8】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 10 . 0 g、39 . 0 mmol )、塩化メチレン ( 500 mL ) 及び触媒量の DMF ( 0 . 2 mL ) の混合物を、アルゴン下で攪拌し、塩化オキサリル ( 塩化メチレン中 2 M、50 mL、100 mmol ) を、混合物中に 30 分間かけて滴下した。混合物を室温で 1 . 0 時間攪拌し、反応物を濃縮乾固させた。ベンゼン ( 100 mL ) を加えて、溶液を再び蒸発乾固させた。淡黄色の固体を塩化メチレン ( 200 mL ) に再度溶解し、アルゴン下、塩化メチレン ( 250 mL ) 中の 4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 10 . 8 g、39 . 0 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 10 . 2 g、100 mmol ) の溶液に 30 分間かけて滴下した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次に濃縮し、残留物を EtOAc ( 500 mL ) に取り、塩酸 ( 0 . 1 N、200 mL )、水 ( 200 mL )、飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 200 mL ) 及びブライン ( 200 mL ) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、残留物をヘキサンでトリチュレートして、4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを淡黄色の固体 ( 19 . 24 g、収率 96 % ) として得た。C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ( m / e ) の ES - MS 計算値 515、実測値 516 ( M + H )。

40

## 【 0 1 6 9】

50

ジクロロメタン (250 mL) 中の 4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (19.2 g、37.3 mmol) の懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (30 mL) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (600 mL) で希釈した。混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (最終 PH > 10) で中和した。有機層を分離し水及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミド (15.3 g、99%) として淡黄色の固体を得た。C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/e) の LC - MS の計算値 415、実測値 416 (M + H)。

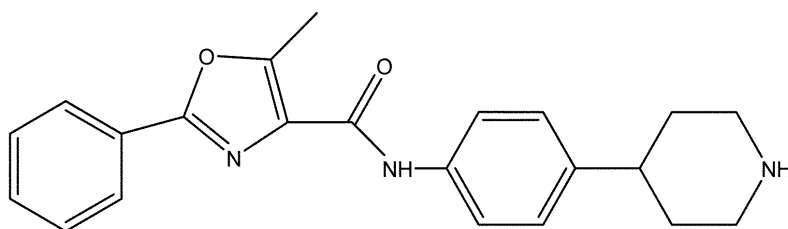
【0170】

10

5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミド

【0171】

【化49】



20

【0172】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミドを、5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから調製した。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/e) の LC - MS の計算値 361、実測値 362 (M + H)。

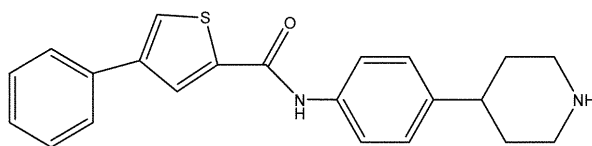
【0173】

30

4 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミド

【0174】

【化50】



40

【0175】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、4 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミドを、4 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸及び 4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから調製した。C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS (m/e) の LC - MS の計算値 362、実測値 363 (M + H)。

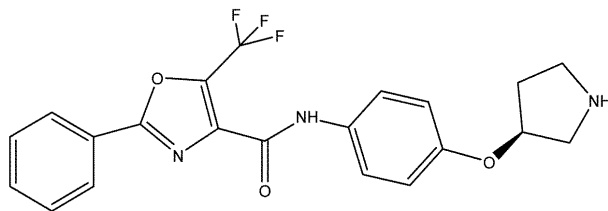
【0176】

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( ( S ) - ピロリジン - 3 - イルオキシ ) - フェニル ] - アミド塩酸塩

【0177】

50

## 【化 5 1】



## 【0178】

4 - フルオロニトロベンゼン (2.82 g、20 mmol) を、脱水 THF (100 mL) 中の (S) - 3 - ヒドロキシ - N - Boc - ピロリジン (3.74 g、20 mmol) と混合した。水素化ナトリウム (1.69 g、鉱油中 60%) を氷浴下に加え、混合物を 1 時間撹拌した。氷浴を取り外し、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル及び 0.2 N 塩酸で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残留物を ISCO カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 5% ~ 60% 酢酸エチルの直線勾配) により精製した。所望の画分を濃縮し、石油エーテル及びエーテル (比率 3 : 1) から再結晶化して、(S) - 3 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.33 g、収率 70.3%) として淡黄色の固体を得た。

10

## 【0179】

上記の固体 (3.08 g、10 mmol) を、触媒量のパラジウム担持炭 (10% Pd / C、300 mg) を含有する THF 及びメタノール (比率 1 / 6) の混合物に溶解した。混合物を 50 psi で 1.5 時間水素化し、セラライト層を通して濾過した。溶媒を蒸発させて、(S) - 3 - (4 - アミノ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.78 g、100%) として油状物を得た。

20

## 【0180】

ジクロロメタン (20 mL) 中に、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (2.57 g、10 mmol) を懸濁した。塩化オキサリル (ジクロロメタン中 2 M、10 mL)、続いて DMF (0.028 mL) を加えた。混合物を 1 時間撹拌し、溶媒を蒸発させた。残留物をベンゼン (20 mL) で処理し、溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷浴下、(S) - 3 - (4 - アミノ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.78 g、10 mmol) 及びトリエチルアミン (3.6 mL、25 mmol) の混合物で処理した。混合物を 30 分間撹拌し、氷浴を取り外した。溶液をさらに 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を 0.1 N 塩酸及び酢酸エチルで抽出した。有機層を水、濃重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させ、残留物を ISCO カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10% ~ 80% 酢酸エチルの直線勾配) により精製して、(S) - 3 - {4 - [(2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェノキシ} - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.4 g、収率 85.1%) を得た。C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (m / e) の LC - MS の計算値 517、実測値 516 (M - H)。

30

40

## 【0181】

上記の (S) - 3 - {4 - [(2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェノキシ} - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.4 g) を、ジクロロメタン (6 mL) に溶解し、エーテル中の無水塩化水素 (3 M、12 mL) を加えた。清澄な溶液を室温で一晩維持した。白色の固体を濾過し、エーテルで洗浄し、次に減圧下で乾燥させて、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [4 - ((S) - ピロリジン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - アミド塩酸塩 (4.0 g、収率 96%) を得た。C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (m / e) の LC - MS 計算値 417、実測値 418 (M + H)。

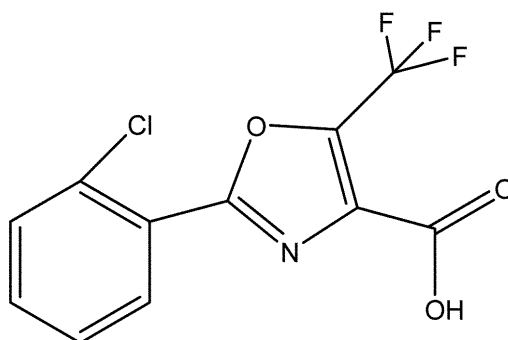
50

【 0 1 8 2 】

2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸の調製 :

【 0 1 8 3 】

【 化 5 2 】



10

【 0 1 8 4 】

アミノ - 酢酸メチルエステル ( 5 g 、 4 0 mmol ) を D M F 中に懸濁し、トリエチルアミン ( 1 3 . 9 mL 、 1 0 0 mmol ) 及び 2 - クロロ - ベンゾイルクロリド ( 5 mL 、 4 0 mmol ) で処理した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を反応物に加え、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル / ヘキサンを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 酢酸メチルエステルを明黄色の固体として得た。C 1 0 H 1 0 C l N O 3 ( m / e ) の L C M S の計算値 2 2 7 、実測値 2 2 8 ( M + H ) 。

20

【 0 1 8 5 】

メタノール 3 0 mL 中の上記 ( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 酢酸メチルエステル ( 6 g 、 2 6 mmol ) の溶液に、水 1 0 mL 中の水酸化リチウム水和物 3 当量を加えた。溶液を室温で 1 時間撹拌し、濃縮し、水と混合した。クエン酸を加え溶液の p H を p H 2 ~ 3 に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、固体として ( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 酢酸を得た。アセトン 4 0 mL 中の ( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 酢酸の溶液に、2 0 で、過剰量のトリフルオロ酢酸無水物を加えた。混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 4 0 0 mL に注ぎ、2 0 分間撹拌した。固体を濾別し、水 2 × 1 0 0 mL で洗浄し、減圧下で乾燥させて、2 - ( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジヒドロキシ - 酪酸を赤色の固体として得た。この赤色の固体を、メタノール 8 0 mL 中に懸濁し、3 0 分間加熱還流した。溶媒を除去し、混合物を酢酸エチル / ヘキサンを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 - ( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジヒドロキシ - 酪酸メチルエステルを明黄色の固体として得た。メチルエステルを、オキシ塩化リン 1 0 0 g に懸濁し、8 0 で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して、過剰な P O C l 3 を除去した。残留油状物をトルエンで希釈し、氷水の混合物に注いだ。層を分離し、有機層を水で洗浄し、重炭酸ナトリウムで希釈し、次に濃縮乾固させた。固体をメタノール 3 0 mL に溶解し、水 3 0 mL 中の 2 . 5 当量の水酸化リチウムで処理し、3 0 分間撹拌した。メタノールを減圧下で除去し、混合物を水で希釈した。溶液の p H を 1 2 M 塩酸で約 3 に調整し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 1 . 6 7 g を明黄色の固体として得た。C 1 1 H 5 C l F 3 N O 3 ( m / e ) の L C M S の計算値 2 9 1 、実測値 2 9 2 ( M + H ) 。

30

40

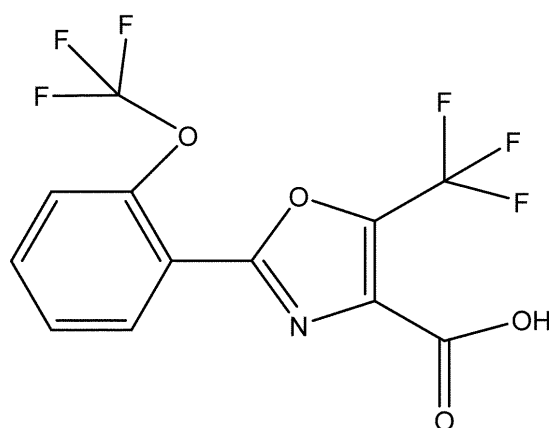
【 0 1 8 6 】

2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸の調製

50

【 0 1 8 7 】

【 化 5 3 】



10

【 0 1 8 8 】

上記 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸の調製に用いたものと同様の方法で、2 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸を、2 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイルクロリド、アミノ - 酢酸メチルエステル及びトリフルオロ酢酸無水物から調製した。C 1 2 H 5 F 6 N O 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 3 4 1、実測値 3 4

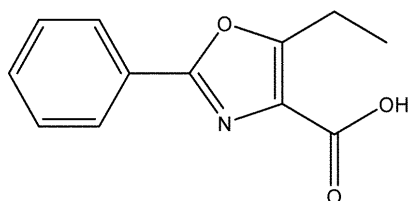
20

【 0 1 8 9 】

5 - エチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸の調製

【 0 1 9 0 】

【 化 5 4 】



30

【 0 1 9 1 】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1M、10.5mL、10.5mmol)を、テトラヒドロフラン(10mL)中のN-(ジフェニルメチレン)グリシンベンジルエステル(3.28g、10mmol)にアルゴン下、-78℃で加えた。反応混合物をこの温度で約1時間撹拌した。テトラヒドロフラン(5mL)中の塩化プロピオニル(0.913mL、10.5mmol)を上記混合物に徐々に加え、30分間撹拌した。反応混合物を室温まで温め、一晚撹拌した。上記反応の完了後、反応混合物を-40℃に冷却し、希塩酸(3N)50mLでクエンチし、室温で2時間撹拌した。テトラヒドロフランを除去した後、水溶液を酢酸エチル(3×50mL)、エーテル(1×50mL)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)で抽出した。水溶液を減圧下で容積約1/2に濃縮し、凍結乾燥して2-アミノ-4-メチル-3-オキソ-ブタン酸ベンジルエステル塩酸塩を得て、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

40

【 0 1 9 2 】

ベンゾイルクロリド(0.875mL、7.46mmol)を、ジクロロメタン(50mL)中の2-アミノ-4-メチル-3-オキソ-ブタン酸ベンジルエステル酸クロリド(1.75g、6.789mmol)及び無水ピリジン(10mL)の混合物に、氷浴温度で徐々に加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、この後、溶媒を除去し、水を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し、水(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフ

50

イー (Merckシリカゲル 60、230 ~ 400メッシュ、ヘキサン中0 ~ 20%酢酸エチルで30分間) により、2 - ベンゾイルアミノ - 4 - メチル - 3 - オキソ - ブタン酸ベンジルエステル (1.35 g) を得た。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (m/e) のLCMSの計算値325、実測値326 (M + H)。

【0193】

テトラヒドロフラン (60 mL) 中の2 - ベンゾイルアミノ - 4 - メチル - 3 - オキソ - ブタン酸ベンジルエステル (1.26 g、3.88 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.64 g、10.09 mmol) 及びヨウ素 (1.04 g、8.225 mmol) の混合物を、-78 に冷却し、続いてトリエチルアミン (2.18 mL、15.52 mmol) を加えた。得られた溶液を-78 で約10分間攪拌し、次に室温まで約1時間温めた。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンでトリチュレートし、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチル70 mLに溶解し、0.5 M クエン酸 (2 × 50 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (2 × 50 mL) 及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merckシリカゲル 60、230 ~ 400メッシュ、ヘキサン中0 ~ 10%酢酸エチル) により、5 - エチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸ベンジルエステル (1 g) を明黄色の固体として得た。C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (m/e) のLCMSの計算値321、実測値322 (M + H)。

10

【0194】

エタノール30 mL中の5 - エチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸ベンジルエステル (1 g、3.25 mmol) の溶液を、10% Pd/C (200 mg) を用いて、室温で2時間、30 psiで水素化した。反応混合物をセライトプラグを通して濾過し、濃縮し、高真空下に置いて、5 - エチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸を得て、これをさらに精製することなく用いた。C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (m/e) のLCMSの計算値217、実測値218 (M + H)。

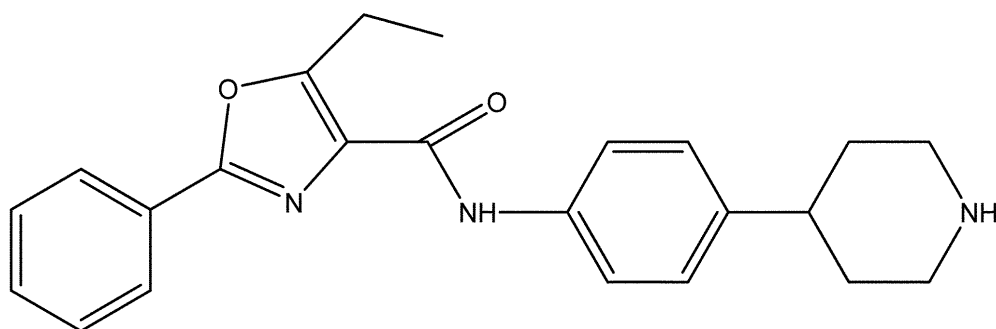
20

【0195】

2 - フェニル - 5 - エチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミド

【0196】

【化55】



30

【0197】

DMSO 5 mL中の2 - フェニル - 5 - エチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (180 mg、0.829 mmol)、4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (218 mg、0.79 mmol)、トリエチルアミン (467 mL、3.316 mmol) 及びBOP (366 mg、0.89 mmol) の混合物を、室温で1.0時間攪拌した。反応物をEtOAc (50 mL) に取り、塩酸 (0.1 N、20 mL)、水 (20 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、4 - {4 - [(2 - フェニル - 5 - エチル - オキサゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> のES - MS計算値 (m/e) 475、実測値476 (M + H)。

40

50

## 【0198】

4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - エチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 330 mg、0.694 mmol ) に、酢酸エチル ( 80 mL ) 中の 2 N HCl を加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル ( 100 mL ) で希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム ( 3 × ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させて、2 - フェニル - 5 - エチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド ( 155 mg ) を得た。C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ( m / e ) の LC - MS の計算値 375、実測値 376 ( M + H )。

## 【0199】

10

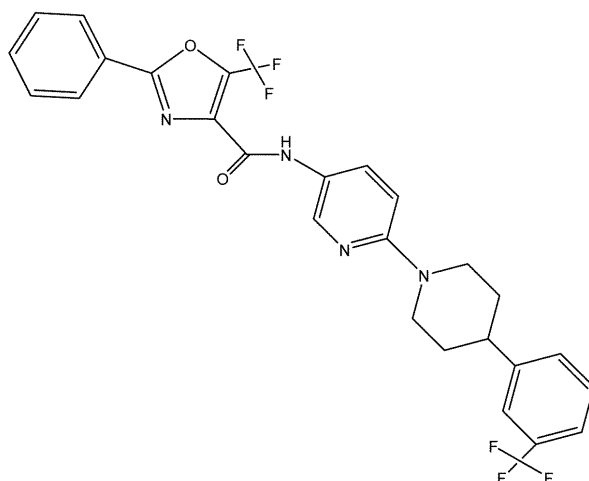
パートII：好適な化合物の調製

## 実施例 1

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドの調製

## 【0200】

## 【化56】



20

30

## 【0201】

塩化メチレン ( 15 mL ) 中の 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 500 mg、1.90 mmol ) の混合物に、塩化オキサリル ( 0.34 mL、3.80 mmol ) を 0 で滴下した。これに続いて DMF を 1 滴滴下した。反応物を室温に温め、室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させて、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニルクロリドを明黄色の固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

## 【0202】

塩化メチレン ( 10 mL ) 中の 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピリジニル - 5 ' - イルアミン ( 400 mg、1.24 mmol ) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.60 mL、3.30 mmol )、続いて 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニルクロリド ( 300 mg、1.10 mmol ) を加えた。反応物を室温で 24 時間攪拌し、次に酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固した。残留物を HPLC により精製して、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドを明紫色固体として得た。試料について得られた NMR スペクトルは、その構造と一致した。C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> ( m / e ) の LCMS の計算値 560、実測

40

50

値 5 6 1 ( M + H ) 。

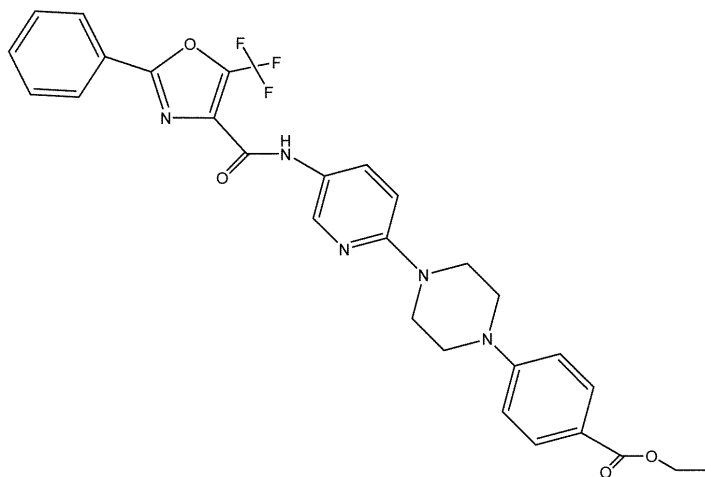
【 0 2 0 3 】

実施例 2

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸エチルエステルの調製

【 0 2 0 4 】

【 化 5 7 】



10

20

【 0 2 0 5 】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸エチルエステルを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニルクロリド及び 4 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸エチルエステルから調製した。C 2 9 H 2 6 F 3 N 5 O 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 5 6 5 、実測値 5 6 6 ( M + H ) 。

30

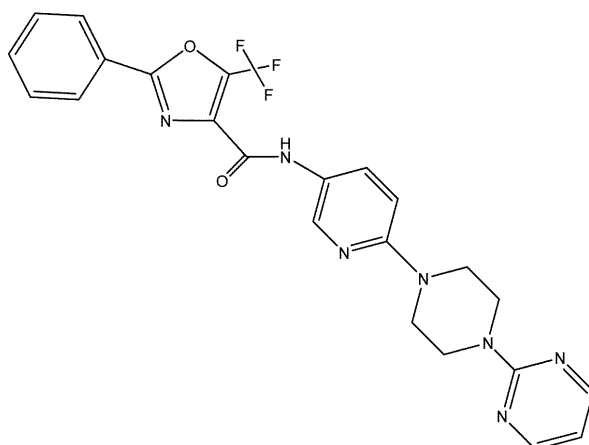
【 0 2 0 6 】

実施例 3

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製

【 0 2 0 7 】

【 化 5 8 】



40

50

## 【 0 2 0 8 】

塩化メチレン（ 1 5 mL ）中の 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸（ 1 0 0 mg、 0 . 3 9 mmol ）の溶液に、 6 - （ 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ） - ピリジン - 3 - イルアミン（ 1 0 0 mg、 0 . 3 9 mmol ）及びジイソプロピルエチルアミン（ 0 . 3 5 mL、 1 . 9 0 mmol ）を加えた。この溶液に、プロモ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ P y B r O P ）（ 2 8 0 mg、 0 . 5 9 mmol ）を一度に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。残留物を H P L C により精製して、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - （ 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ） - ピリジン - 3 - イル ] - アミドを明黄色の粉体として得た。試料について得られた N M R スペクトルは、その構造と一致した。C 2 4 H 2 0 F 3 N 7 O 2 の（ m / e ） L C M S の計算値 4 9 5、実測値 4 9 6（ M + H ）。

10

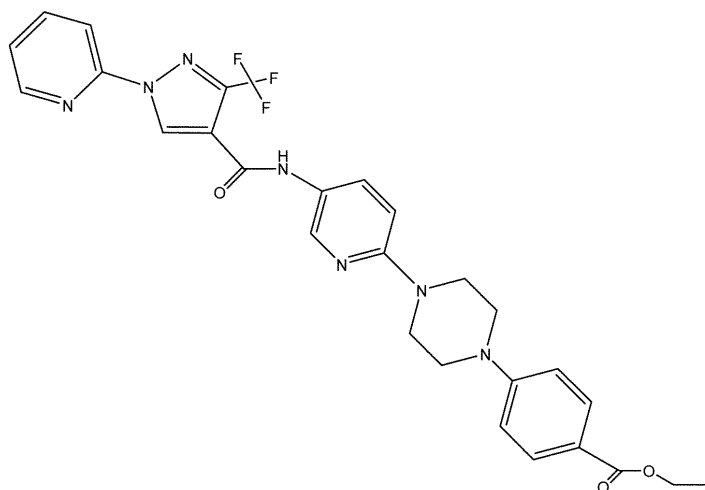
## 【 0 2 0 9 】

## 実施例 4

4 - （ 4 - { 5 - [ （ 1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ） - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ） - 安息香酸エチルエステルの調製

## 【 0 2 1 0 】

## 【 化 5 9 】



20

30

## 【 0 2 1 1 】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - （ 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ） - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、 4 - （ 4 - { 5 - [ （ 1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ） - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ） - 安息香酸エチルエステルを、 1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸及び 4 - [ 4 - （ 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ） - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸エチルエステルから調製した。C 2 8 H 2 6 F 3 N 7 O 3 （ m / e ） の L C M S の計算値 5 6 5、実測値 5 6 6（ M + H ）。

40

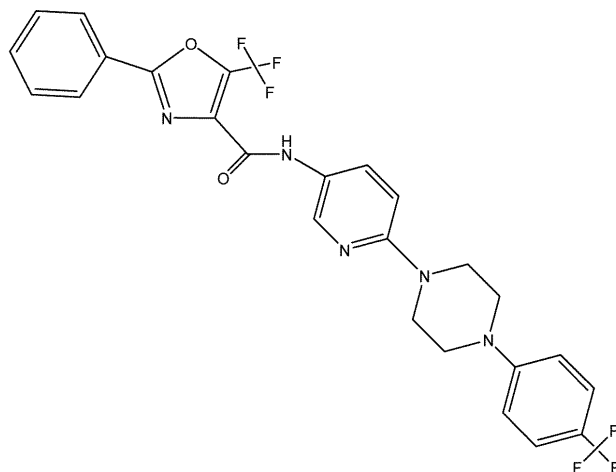
## 【 0 2 1 2 】

## 実施例 5

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - （ 4 - トリフルオロメチル - フェニル ） - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製

## 【 0 2 1 3 】

【化 6 0】



10

【 0 2 1 4 】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 6 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンから調製した。C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> ( m / e ) の L C M S の計算値 561、実測値 562 ( M + H )。

20

【 0 2 1 5 】

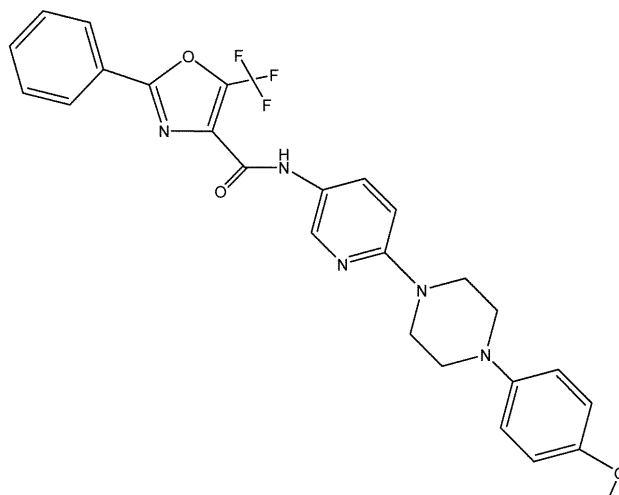
実施例 6

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製

【 0 2 1 6 】

【化 6 1】

30



40

【 0 2 1 7 】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 6 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンから調製した。C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> ( m / e ) の L C M S の計算値 577、実測値 578 ( M + H )。

50

ール - 4 - カルボン酸及び 6 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンから調製した。C 27 H 24 F 3 N 5 O 3 ( m / e ) の L C M S の計算値 523、実測値 524 ( M + H )。

【 0218 】

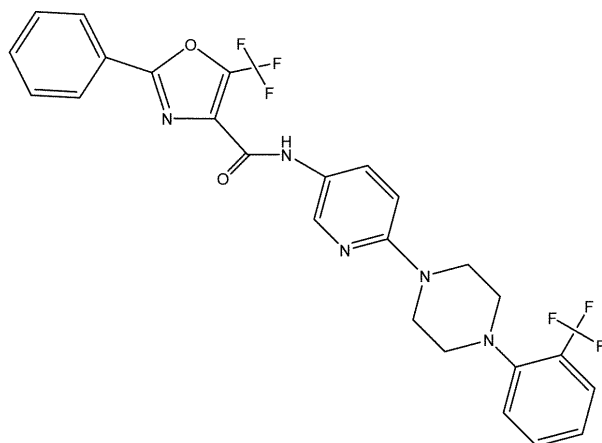
実施例 7

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製

【 0219 】

【 化 62 】

10



20

【 0220 】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 6 - [ 4 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンから調製した。C 27 H 21 F 6 N 5 O 2 ( m / e ) の L C M S の計算値 561、実測値 562 ( M + H )。

30

【 0221 】

実施例 8

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製

【 0222 】

O=C(Nc1ccc(N2CCCN2C3=CC=C(C(F)(F)F)C3)cn1)c4nc(C5=CC=CC=C5)oc4C(F)(F)F

10

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 6 - [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンから調製した。C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> ( m / e ) の L C M S の計算値 561、実測値 562 ( M + H )。

20

### 实施例 9

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製

30

Oc1ccc(N2CCN(CC2)c3ccc(NC(=O)c4c(C(F)(F)F)oc(c5ccccc5)n4)c3)cc1

40

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 6 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] -

50

ル] - ピリジン - 3 - イルアミンから調製した。C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (m/e) の LCMS の計算値 523、実測値 524 (M + H)。

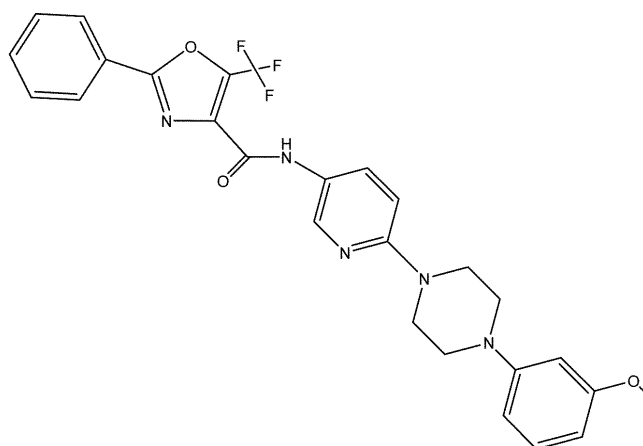
【0227】

実施例 10

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製

【0228】

【化65】



10

20

【0229】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 6 - [ 4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンから調製した。C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (m/e) の LCMS の計算値 523、実測値 524 (M + H)。

30

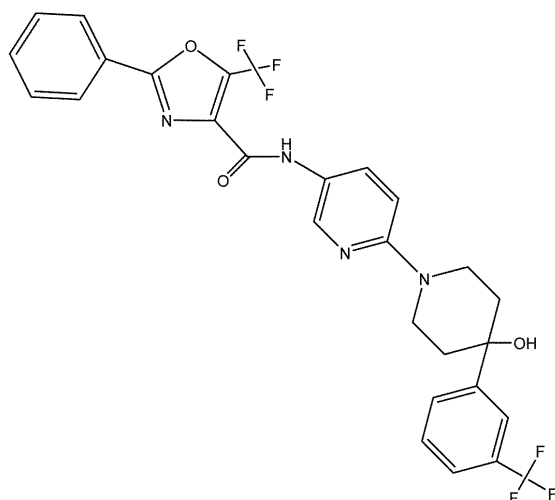
【0230】

実施例 11

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドの調製

【0231】

## 【化 6 6】



10

## 【0 2 3 2】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 5 ' - アミノ - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 4 - オールから調製した。C 2 8 H 2 2 F 6 N 4 O 3 ( m / e ) の L C M S の計算値 5 7 6 、実測値 5 7 7 ( M + H ) 。

20

## 【0 2 3 3】

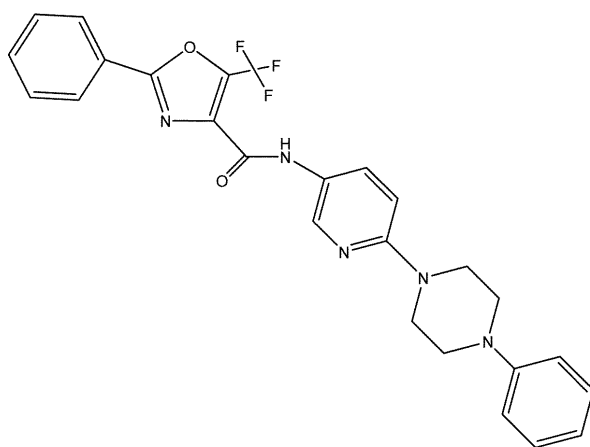
## 実施例 1 2

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製

30

## 【0 2 3 4】

## 【化 6 7】



40

## 【0 2 3 5】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 6 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イルアミンから調

50

製した。C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (m/e) の LCMS の計算値 493、実測値 494 (M+H)。

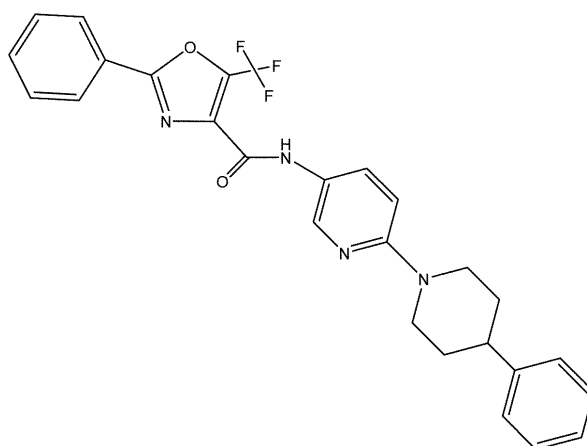
【0236】

実施例 13

2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボン酸(4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-5'-イル)-アミドの調製

【0237】

【化68】



10

20

【0238】

上記 2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボン酸[6-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボン酸(4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-5'-イル)-アミドを、2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボン酸及び4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-5'-イルアミンから調製した。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (m/e) の LCMS の計算値 492、実測値 493 (M+H)。

30

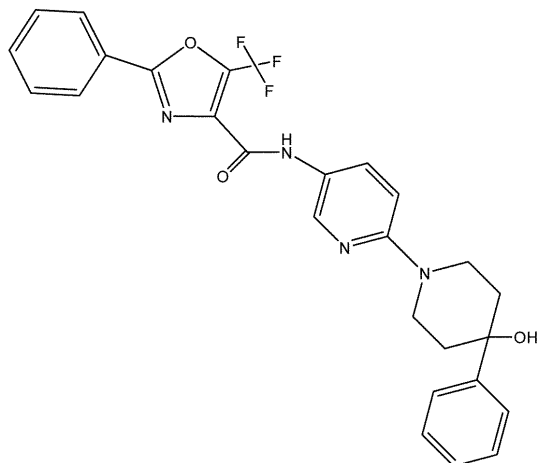
【0239】

実施例 14

2-フェニル-5-トリフルオロメチル-オキサゾール-4-カルボン酸(4-ヒドロキシ-4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-5'-イル)-アミドの調製

【0240】

【化 6 9】



10

【0241】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ) - アミドを、2 - フェニル - 5 - トリフル

20

【0242】

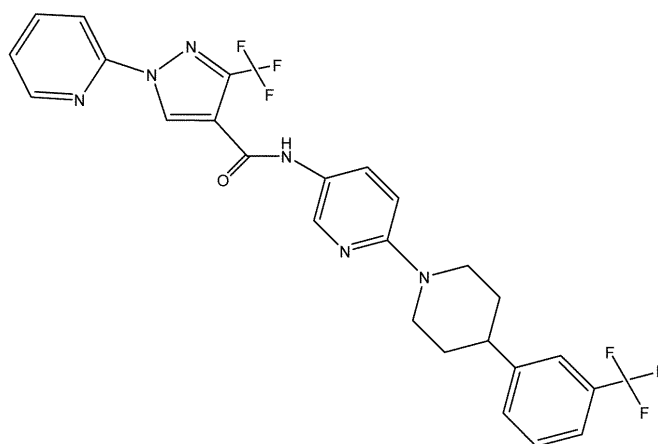
実施例 15

1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドの調製

30

【0243】

【化 7 0】



40

【0244】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドを、1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボ

50

ン酸及び 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ビピリジニル - 5 ' - イルアミンから調製した。C 27 H 22 F 6 N 6 O ( m / e ) の L C M S の計算値 560、実測値 561 ( M + H )。

【 0 2 4 5 】

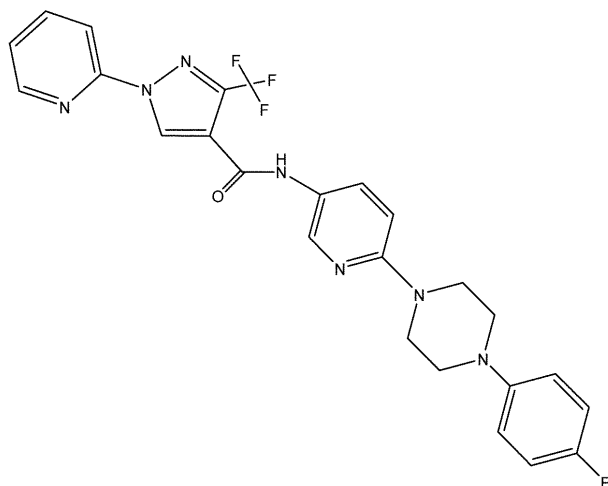
### 实施例 16

1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸  
 { 6 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イ  
 ル } - アミドの調製

【 0 2 4 6 】

【化 7 1】

10



20

【 0 2 4 7 】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、1 - ピリジン - 2 - イル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸及び 6 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イルアミンから調製した。C 25 H 21 F 4 N 7 O ( m / e ) の L C M S の計算値 511、実測値 512 ( M + H )。

30

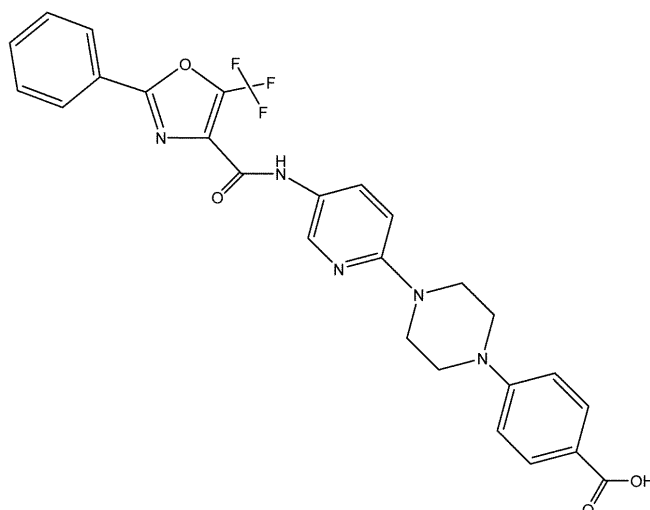
【 0 2 4 8 】

### 实施例 17

4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸の調製

【 0 2 4 9 】

## 【化 7 2】



10

## 【0250】

THF / メタノール (2 mL) の 1 : 1 混合物に溶解した 4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸エチルエステル ( 130 mg、0.23 mmol ) に、1 N LiOH ( 2.60 mL、2.60 mmol ) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。粗混合物を pH = 1 に酸性化し、HPLC により精製して、4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸を得た。試料について得られた NMR スペクトルは、その構造と一致した。C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> ( m / e ) の LCMS の計算値 537、実測値 538 ( M + H )。

20

## 【0251】

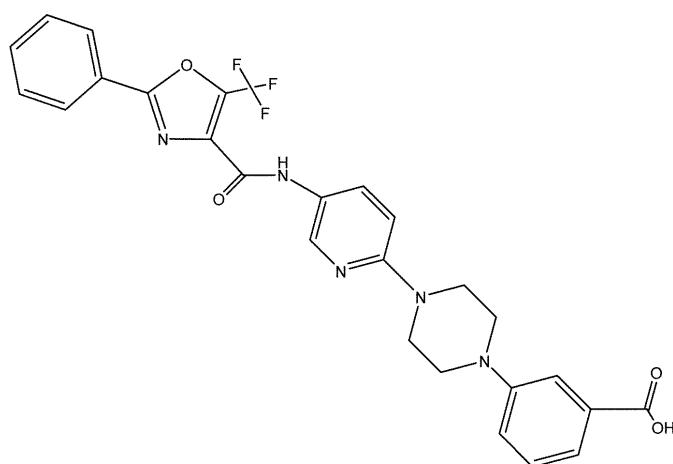
## 実施例 18

3 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸の調製

## 【0252】

30

## 【化 7 3】



40

## 【0253】

上記 4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸の調製に用いたものと同様の方法で、3 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸を、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール

50

ル - 4 - カルボン酸及び 3 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸エチルエステルから、続いてエステル加水分解して調製した。C 27 H 22 F 3 N 5 O 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 537、実測値 538 ( M + H )。

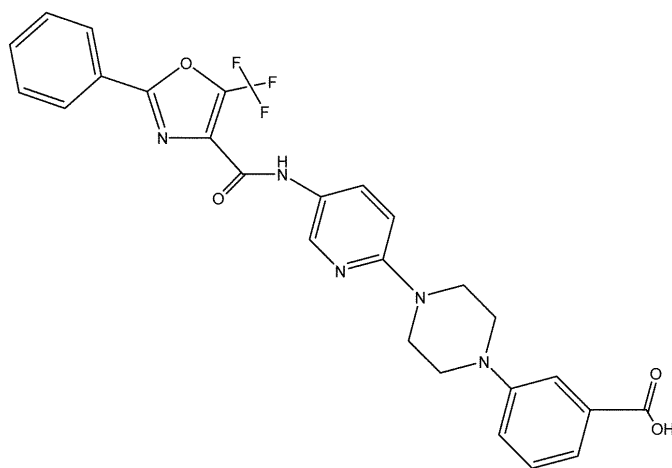
【 0254 】

実施例 19

2 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸の調製

【 0255 】

【 化 74 】



10

20

【 0256 】

上記 4 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸の調製に用いたものと同様の方法で、2 - ( 4 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - イル ) - 安息香酸を、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸及び 2 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 安息香酸メチルエステルから、続いてエステル加水分解して調製した。C 27 H 22 F 3 N 5 O 4 ( m / e ) の L C M S の計算値 537、実測値 538 ( M + H )。

30

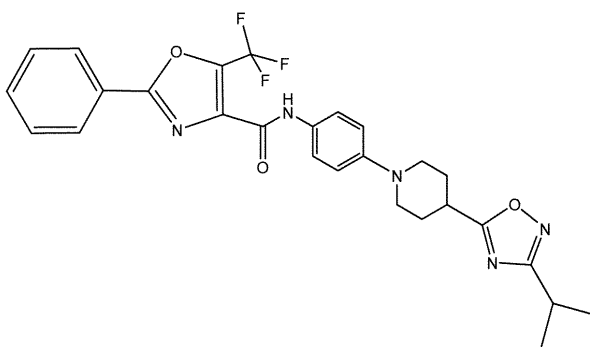
【 0257 】

実施例 20

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - アミドの調製

【 0258 】

【 化 75 】



40

【 0259 】

C H 2 C l 2 2 mL 中の 1 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサ

50

ゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (200 mg、0.435 mmol) の混合物に、DMF を一滴加え、塩化オキサリル約 2 mL を滴下した (ガスの発生が観察された)。得られた混合物を室温で 72 時間攪拌し、次に濃縮して固体を生成し、これをエーテルでトリチュレートし、次に THF 5 mL 中に懸濁した。この懸濁液に、トリエチルアミン (110 mg、151  $\mu$ l、1.088 mmol)、続いて N - ヒドロキシ - イソブチルアミジン (54 mg、0.529 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に EtOAc で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液で 2 回洗浄した。有機相を次に Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を THF 5 mL に再度溶解し、THF 中の 4 N TBAF 溶液 (過剰、約 2 mL) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、次に EtOAc で希釈し、有機相を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 50 % 酢酸エチルでの溶離勾配) により精製して、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル} - アミドをオフホワイトの固体として生成した。C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M + H) の HRMS の計算値 526.2061、実測値 526.2059。

10

【0260】

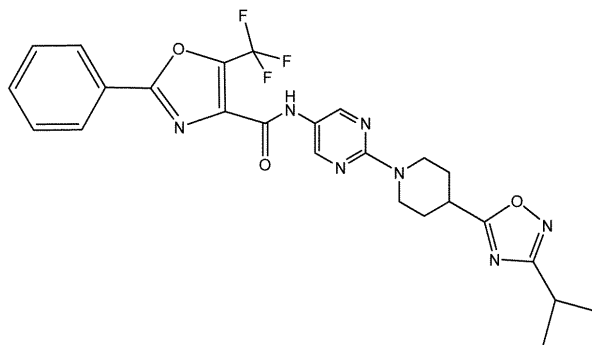
実施例 21

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 2 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 5 - イル} - アミドの調製

20

【0261】

【化76】



30

【0262】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル} - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 2 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 5 - イル} - アミドを、1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ピリミジン - 2 - イル} - ピペリジン - 4 - カルボン酸及び N - ヒドロキシ - イソブチルアミジンから調製した。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M + H) の HRMS の計算値 528.1966、実測値 528.1964。

40

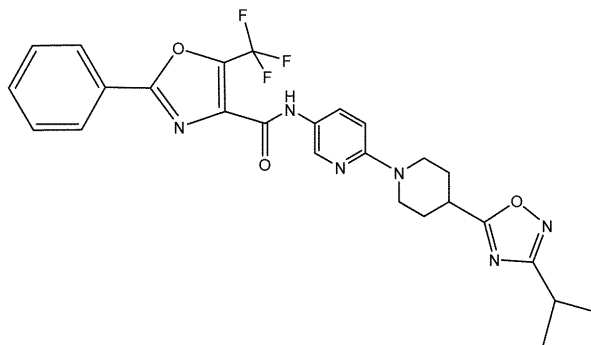
【0263】

実施例 22

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [ 1, 2' ] ビピリジニル - 5' - イル] - アミドの調製

【0264】

## 【化 77】



10

## 【0265】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドを、5 ' - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸及び N - ヒドロキシ - イソブチルアミジンから調製した。C 26 H 25 F 3 N 6 O 3 ( M + H ) の H R M S の計算値 527 . 2013、実測値 527 . 2010。

20

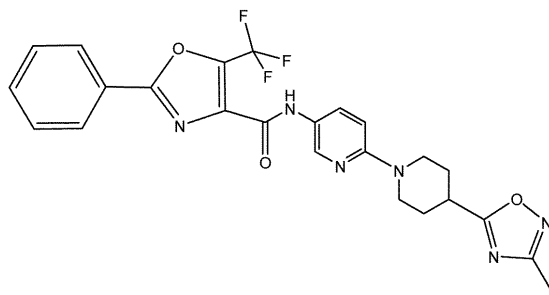
## 【0266】

## 実施例 23

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドの調製

## 【0267】

## 【化 78】



30

## 【0268】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドを、5 ' - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸及び N - ヒドロキシ - アセトアミジンから調製した。C 24 H 21 F 3 N 6 O 3 ( M + H ) の H R M S の計算値 499 . 1700、実測値 499 . 1698。

40

## 【0269】

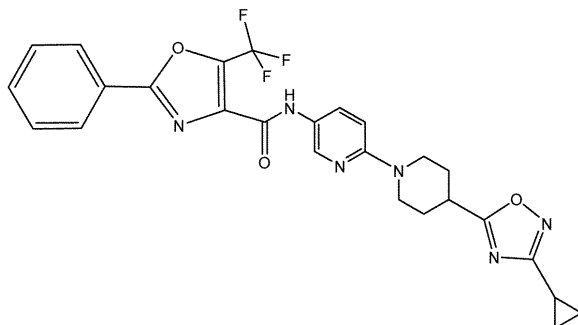
50

## 実施例 2 4

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - シクロプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドの調製

【 0 2 7 0 】

【 化 7 9 】



10

【 0 2 7 1 】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( 3 - シクロプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - イル ] - アミドを、5 ' - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 4 - カルボン酸及び N - ヒドロキシ - シクロプロパンカルボキサミジンから調製した。C 26 H 23 F 3 N 6 O 3 ( M + H ) の H R M S 計算値 525 . 1857、実測値 525 . 1855。

20

【 0 2 7 2 】

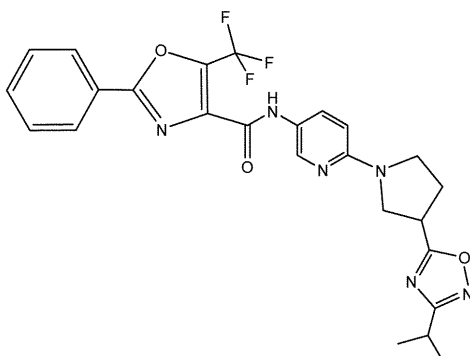
## 実施例 2 5

2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 3 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドの調製

30

【 0 2 7 3 】

【 化 8 0 】



40

【 0 2 7 4 】

上記 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [ 4 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 { 6 - [ 3 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - ピリジン - 3 - イル } - アミドを、1 - { 5 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサ

50

ゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸及びN - ヒドロキシ - イソブチルアミジンから調製した。C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>(M + H)のHRMSの計算値513.1857、実測値513.1855。

【0275】

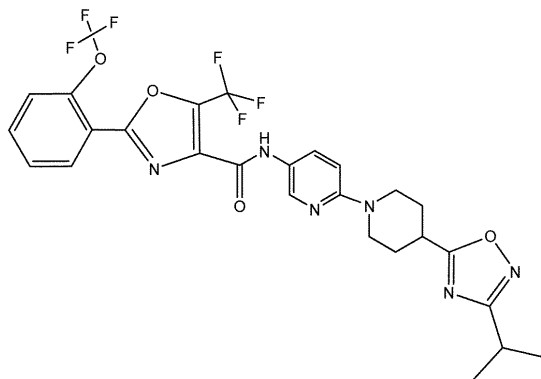
実施例26

2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピリジニル - 5' - イル] - アミドの調製

【0276】

10

【化81】



20

【0277】

上記2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 {4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル} - アミドの調製に用いたものと同様の方法で、2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピリジニル - 5' - イル] - アミドを、5' - { [2 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸及びN - ヒドロキシ - イソブチルアミジンから調製した。C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(M + H)のHRMSの計算値611.1836、実測値611.1837。

30

【0278】

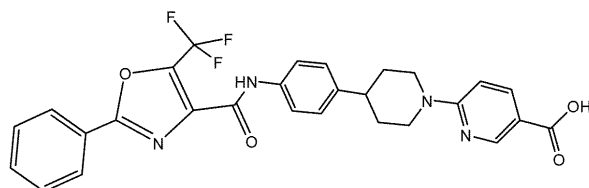
実施例27

4 - {4 - [(2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピリジニル - 5' - カルボン酸の調製

【0279】

40

【化82】



【0280】

炭酸カリウム (135 mg、1 mmol) を含有するDMSO (2 mL) 中の2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フ

50

エニル) - アミド (208 mg、0.5 mmol) 及び 6 - フルオロニコチン酸 (72 mg、0.5 mmol) の混合物を、マイクロ波中 135 で 35 分間加熱した。混合物を酢酸エチル及び 0.1 N 塩酸で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄した。溶媒を蒸発させ、残留物を ISCO カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10% ~ 100% 酢酸エチルの直線勾配) により精製した。回収した画分を濃縮し、白色の結晶性物質を濾過して、4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 5' - カルボン酸 (40.5 mg) を得た。C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (m/e) の LC - MS の計算値 536、実測値 537 (M + H)。<sup>1</sup>H - NMR は、所望の構造と一致した。

10

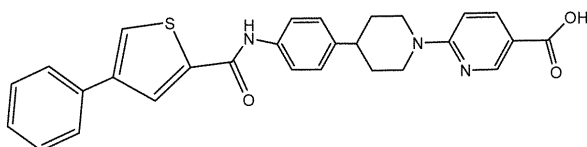
【0281】

実施例 28

4 - { 4 - [ ( 4 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 5' - カルボン酸の調製

【0282】

【化83】



20

【0283】

ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、2.7 mmol) を含有するジオキサン (3 mL) 中の 4 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミド (181 mg、0.5 mmol) 及び 6 - フルオロニコチン酸 (141 mg、1 mmol) の混合物を、マイクロ波中 175 で 30 分間加熱した。混合物を蒸発させ、酢酸エチル (THF 及びメタノール含有) 及び 0.2 N 塩酸で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物をメタノール及び酢酸エチルから結晶化させて、4 - { 4 - [ ( 4 - フェニル - チオフェン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 5' - カルボン酸 (114 mg) として淡黄色の固体を得た。C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (m/e) の LC - MS の計算値 483、実測値 484 (M + H)。<sup>1</sup>H - NMR は、所望の構造と一致した。

30

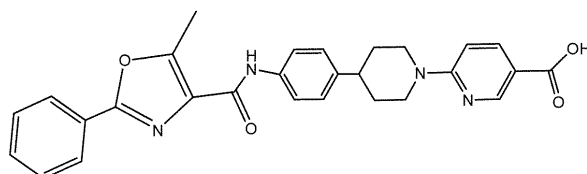
【0284】

実施例 29

4 - { 4 - [ ( 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル - 5' - カルボン酸の調製

【0285】

【化84】



40

【0286】

ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、2.7 mmol) を含有するジオキサン (2 mL) 中の 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミド (181 mg、0.5 mmol) 及び 6 - フルオロニコチン酸 (113 mg、0.8 mmol) の混合物を、マイクロ波中 175 で 30 分間加熱した。混合物を濃

50

縮し、酢酸エチル及びクエン酸水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで濃縮し、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルでトリチュレートし、濾過して、4 - { 4 - [ ( 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - カルボン酸 ( 122 . 5 mg ) として淡桃色の固体を得た。C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> ( m / e ) の LC - MS の計算値 482、実測値 483 ( M + H ) 。<sup>1</sup>H - NMR は、所望の構造と一致した。

【 0287 】

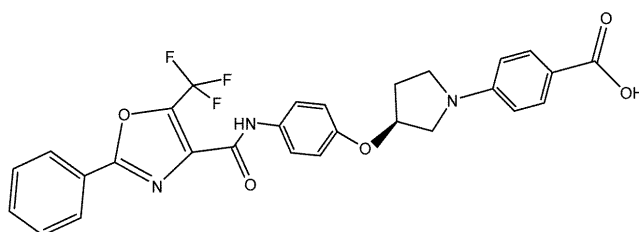
実施例 30

4 - ( ( S ) - 3 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸の調製

10

【 0288 】

【 化 85 】



【 0289 】

20

アルゴンでバブリングしたジオキサン ( 5 mL ) 中の 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [ 4 - ( ( S ) - ピロリジン - 3 - イルオキシ ) - フェニル ] - アミド塩酸塩 ( 180 mg、0 . 37 mmol )、4 - ブロモ安息香酸 tert - ブチルエステル ( 114 mg、0 . 44 mmol )、ナトリウム tert - ブトキシド ( 118 mg、1 . 23 mmol ) 及び ( 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル ) ジシクロヘキシルホスフィン ( X - PHOS、40 mg ) の混合物に、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム Pd<sub>2</sub> ( dba )<sub>3</sub> ( 24 mg ) を加えた。混合物を 105 で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル及び 0 . 1 N 塩酸で抽出した。有機層を乾燥させて濃縮した。残留物を ISCO カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン中 5 % ~ 60 % 酢酸エチルの直線勾配 ) により精製して、4 - ( ( S ) - 3 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸 tert - ブチルエステル ( 150 mg、収率 69 % ) として白色の固体を得た。

30

【 0290 】

上記の 4 - ( ( S ) - 3 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸 tert - ブチルエステル ( 150 mg ) を、塩化メチレン ( 2 mL ) 及びトリフルオロ酢酸 ( 4 mL ) の混合物に溶解した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチル及びヘキサンでトリチュレートして、4 - ( ( S ) - 3 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェノキシ } - ピロリジン - 1 - イル ) - 安息香酸 ( 75 mg ) として黄褐色の固体を得た。C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ( m / e ) の LC - MS の計算値 537、実測値 538 ( M + H ) 。<sup>1</sup>H - NMR は、所望の構造と一致した。

40

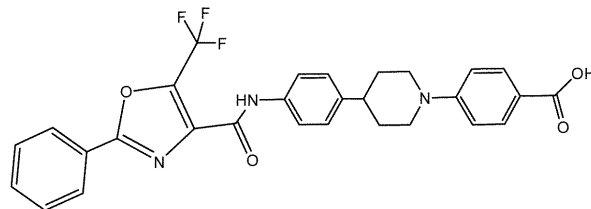
【 0291 】

実施例 31

4 - ( 4 - { 4 - [ ( 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 安息香酸の調製

【 0292 】

## 【化 8 6】



## 【0293】

アルゴンでバブリングしたジオキサン（5 mL）中の 2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸（4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル） - アミド（227 mg、0.55 mmol）、4 - プロモ安息香酸 *tert* - ブチルエステル（170 mg、0.66 mmol）、ナトリウム *tert* - ブトキシド（106 mg、1.1 mmol）及び（2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル）ジシクロヘキシルホスフィン（X - PHOS、38 mg）の混合物に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（23 mg）を加えた。混合物を、105 で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル及び 0.1 N 塩酸で抽出した。有機層を乾燥させて濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化させて、4 - （4 - { 4 - [（2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル） - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル） - 安息香酸 *tert* - ブチルエステル（40 mg）として淡黄色の固体を得た。

10

20

## 【0294】

上記の 4 - （4 - { 4 - [（2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル） - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル） - 安息香酸 *tert* - ブチルエステル（40 mg）を、塩化メチレン（2 mL）及びトリフルオロ酢酸（2 mL）の混合物に溶解した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を乾燥させて、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルでトリチュレートして、4 - （4 - { 4 - [（2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル） - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル） - 安息香酸（25 mg）として固体を得た。C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>（m/e）の LC - MS の計算値 535、実測値 536（M + H）。<sup>1</sup>H - NMR は、所望の構造と一致した。

30

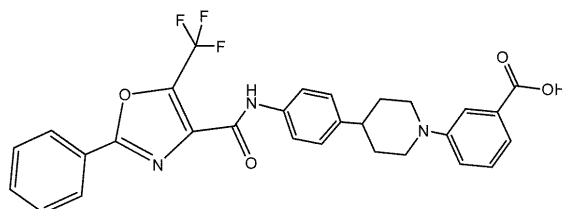
## 【0295】

## 実施例 32

3 - （4 - { 4 - [（2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル） - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル） - 安息香酸の調製

## 【0296】

## 【化 8 7】



40

## 【0297】

4 - （4 - { 4 - [（2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル） - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル） - 安息香酸の調製に用いた方法と同様に、3 - （4 - { 4 - [（2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル） - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル） - 安息香酸を、2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸（4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル） - アミド及び 3 - プロモ安息香酸 *tert* - ブチルエステルから調製した。C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>（m/e）の LC - MS の計算値 535、実測

50

値 536 (M + H)。<sup>1</sup>H-NMR は、所望の構造と一致した。

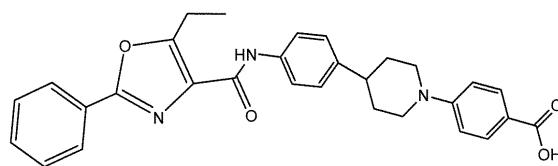
【0298】

実施例 33

4 - (4 - {4 - [(5 - エチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - 安息香酸の調製

【0299】

【化88】



10

【0300】

4 - (4 - {4 - [(2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - 安息香酸の調製に用いた方法と同様にして、3 - (4 - {4 - [(2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - オキサゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - ピペリジン - 1 - イル) - 安息香酸を、2 - フェニル - 5 - エチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミド及び 4 - プロモ安息香酸 tert - ブチルエステルから調製した。 $C_{30}H_{29}N_3O_4$  (m/e) の LC - MS の計算値 495、実測値 496 (M + H)。<sup>1</sup>H-NMR は、所望の構造と一致した。

20

【0301】

実施例 34

DGATリン脂質フラッシュプレートアッセイ

このアッセイのための材料は以下のとおり：PL - フラッシュプレート：PerkinElmer社製リン脂質フラッシュプレート、カタログ番号 SMP108；0.1%トリトンX - 100を含有する水に懸濁したDAG (1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロール) 10 mM；55 mCi / mmolの比活性を有する、PerkinElmer社製<sup>14</sup>C - Pal - CoA (パルミトイル補酵素A、[パルミトイル - 1 - <sup>14</sup>C])、カタログ番号 NEC - 555；および 9.85 mg / mlのタンパク質濃度を有するDGATペレット。

30

【0302】

水性緩衝液を以下のように調製又は購入する：コーティング緩衝液 (CB)、カタログ番号 SMP900AはPerkinElmer社から購入し；反応緩衝液 (RB) は、50 mM トリス - HCl、pH 7.5、100 mM NaCl、水中0.01% BSAであり；洗浄緩衝液 (WB) は、50 mM トリス - HCl、pH 7.5、100 mM NaCl、水中0.05% デオキシコール酸ナトリウム塩であり；希釈緩衝液 (DB) は、50 mM トリス - HCl、pH 7.5、100 mM NaCl、1 mM EDTA、水中0.2%トリトンX - 100である。

【0303】

1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロール (DAG、10 mmol) を、コーティング緩衝液 (CB) で500 μMに希釈した。次に、希釈したDAG溶液を384ウェルPL - フラッシュプレートに、ウェルあたり60 μl入れ、室温で2日間インキュベートした。次いでこのコーティングしたプレートを、使用前に洗浄緩衝液 (WB) で2回洗浄した。試験化合物を100% DMSO中で2000、666.7、222.2、74.1、24.7、8.2、2.7及び0.9 μMに連続希釈した。希釈した化合物を反応緩衝液 (RB) でさらに10倍に希釈した。<sup>14</sup>C - Pal - CoAをRBで8.3 μMに希釈した。DGATペレットを希釈緩衝液 (DB) で0.13 mg タンパク質 / mLに希釈し、その後直ちにこれをPL - フラッシュプレートに入れて反応を開始させた。RBで希釈した化合物 (またはトータル及びブランクとしてRB中10% DMSO) 20 μl、RBで希釈した<sup>14</sup>C - Pal - CoA 15 μl、及びDBで希釈したDGATペレット (ブランク

40

50

として D G A T を含まない D B ) 15  $\mu$ l を P L - フラッシュプレート の各ウェルに移した。反応混合物を 37 で 1 時間インキュベートした。W B で 3 回洗浄することにより反応を停止させた。プレートを T o p - シールでシールし、Topcount 装置で読み取った。

【 0 3 0 4 】

I C<sub>50</sub> の算出 : 各化合物の I C<sub>50</sub> を Excel テンプレートを用いて求めた。トータル及びブランクの Topcount rpm の読み取り値を 0 % 及び 100 % 阻害として使用した。化合物存在下での反応の阻害パーセント値を算出し、化合物濃度に対してプロットした。全データを以下のように用量反応一部位モデル ( 4 パラメータロジスティックモデル ) に当てはめた :

$$( A + ( ( B - A ) / ( 1 + ( ( x / C ) ^ D ) ) ) )$$

10

ここで、A 及び B は、それぞれ、曲線の底及び頂点 ( 最高阻害及び最低阻害 ) であり、C は、I C<sub>50</sub> であり、D は、化合物のヒル係数である。結果を表 1 にまとめる。

【 0 3 0 5 】

【表 1】

表 1

化合物	D G A T リン脂質フラッシュプレートアッセイ における活性 (uM)
実施例 1	0.164
実施例 2	0.280
実施例 3	0.142
実施例 4	0.036
実施例 5	0.212
実施例 6	0.109
実施例 7	0.287
実施例 8	0.309
実施例 9	0.500
実施例 10	0.430
実施例 11	0.185
実施例 12	0.093
実施例 13	0.151
実施例 14	0.167
実施例 15	0.304
実施例 16	0.110
実施例 17	0.066
実施例 18	0.106
実施例 19	0.282
実施例 20	0.106
実施例 21	0.145
実施例 22	0.057
実施例 23	0.051
実施例 24	0.047
実施例 25	0.315
実施例 26	0.215

10

20

30

40

50

実施例 27	0.161
実施例 28	0.045
実施例 29	0.142
実施例 30	0.100
実施例 31	0.112
実施例 32	0.118
実施例 33	0.126

**【 0 3 0 6 】**

上記本発明の特定の実施態様には変更がなされてよく、それらも添付の特許請求の範囲に入るので、当然のことながら、本発明は上記本発明の特定の実施態様に限定されない。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/68048

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/54; A01N 57/00; A61K 31/4965 (2010.01) USPC - 514/256, 544/123, 514/255.05 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/256, 544/123, 514/255.05 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/235.2, 514/227.500, 544/405, 548/190, 544/128, 514/210.020, 514/235.5, 544/331, 540/2 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar: oxazole, pyridine, piperazine, benzoic acids, pyrrolidine, piperazine, diabetes, obesity, diacylglycerol, acyltransferase, DGAT, diacylglycerol acyltransferase, inhibitor, small molecule, crystal, 3D model, docking		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007/0123504 A1 (BOLIN et al) 31 May 2007 (31.05.2007) para [0009]	1-55
A	US 7,244,727 B2 (FOX et al) 17 July 2007 (17.07.2007) col 19, ln 25-30	1-55
A, P	Mishra, et al. A molecular model for diacylglycerol acyltransferase from <i>Mortierella ramanniana</i> var. <i>angulispota</i> . <i>Bioinformation</i> 2009, 3(9):394-398	1-55
A	Oh, et al. Diacylglycerol acyltransferase-inhibitory compounds from <i>Erythrina senegalensis</i> . <i>ARCHIVES OF PHARMACAL RESEARCH</i> January 2009, 32(1):43-47	1-55
A	Birch, et al. Discovery of a potent, selective, and orally efficacious pyrimidinooxazinyl bicyclooctanecarboxylic acid diacylglycerol acyltransferase-1 inhibitor. <i>J Med Chem.</i> 26 Mar 2009, 52(6):1558-68	1-55
A	Zhao, et al. Validation of Diacyl Glycerolacyltransferase I as a Novel Target for the Treatment of Obesity and Dyslipidemia Using a Potent and Selective Small Molecule Inhibitor. <i>J. Med. Chem.</i> 14 Feb 2008, 51(3):3807383	1-55
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 January 2010 (26.01.2010)		Date of mailing of the international search report <b>02 MAR 2010</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpline: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>C 0 7 D 413/14 (2006.01)</b>		<b>C 0 7 D 413/14 C S P</b>	
<b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 31/4545</b>	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 31/496</b>	
<b>C 0 7 D 413/12 (2006.01)</b>		<b>C 0 7 D 413/12</b>	
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 31/506</b>	
<b>A 6 1 K 31/454 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 31/454</b>	
<b>C 0 7 D 409/14 (2006.01)</b>		<b>C 0 7 D 409/14</b>	
<b>A 6 1 K 31/422 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 31/422</b>	

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

(72)発明者 ボーリン, デイビッド・アール  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 4 2、モントクレア、ハーバード・ストリート 6

(72)発明者 チェン, エイドリアン・ワイ - イン  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 4 5 2、グレン・ロック、クレストウッド・ドライブ 1 0

(72)発明者 フィロオスニア, ファリボルス  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 9 3 2、フローハム・パーク、ピアソン・レーン 9

(72)発明者 マルコプロス, ニコラス  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 0 7、ノース・コードウェル、サンセット・ドライブ 1 1

(72)発明者 チャン, イミン  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 4 7 0、ウェイン、アガワン・ドライブ 8 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB09 CC22 CC52 CC58 CC92 DD03 DD10  
DD12 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC69 BC71 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01  
MA04 NA14 ZA70 ZC20 ZC33 ZC35