

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4958560号
(P4958560)

(45) 発行日 平成24年6月20日(2012.6.20)

(24) 登録日 平成24年3月30日(2012.3.30)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	C S P
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 413/14	
C07D 413/04	(2006.01)	C07D 413/04	
C07D 413/06	(2006.01)	C07D 413/06	
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 417/14	

請求項の数 12 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-546340 (P2006-546340)
(86) (22) 出願日	平成16年12月23日 (2004.12.23)
(65) 公表番号	特表2007-517010 (P2007-517010A)
(43) 公表日	平成19年6月28日 (2007.6.28)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2004/050046
(87) 國際公開番号	W02005/061489
(87) 國際公開日	平成17年7月7日 (2005.7.7)
審査請求日	平成19年8月29日 (2007.8.29)
(31) 優先権主張番号	60/532,370
(32) 優先日	平成15年12月24日 (2003.12.24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	504326837 プロシディオン・リミテッド Prosidion Limited 英國オーエックス4・6エルティ、オック スフォードシャー、オックスフォード、ワ トリントン・ロード、ウインドラッシュ・ コート
(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(74) 代理人	100150500 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

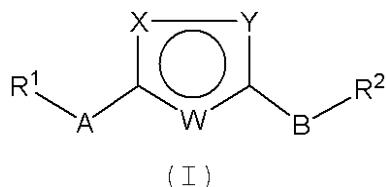
(54) 【発明の名称】 GPCR受容体作動薬としてのヘテロ環誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



[式中、

WはNであり、XおよびYのうちの1つはNであり、そしてそれ以外はOであり；

Aは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり；Bは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり、該CH₂基の1つはO、NR⁵、S(O)_m、C(O)、またはC(O)NR¹⁻²によって置き代えられ得；

nは独立して、0、1、2または3であり；

mは独立して、0、1または2であり；

R¹は、1もしくは2個のハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、OR⁶、C₁₋₄N、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、NR¹⁻⁰COR⁶、NR¹⁻⁰

SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、4-~7-員ヘテロサイクリル、または5-もしくは6-員ヘテロアリールによって置換された、4-ピリジルであり；

R^2 は、 R^3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ によって置換された4-~7-員シクロアルキル；あるいは、無置換であるか、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ 、または5-もしくは6-員窒素含有ヘテロアリールによって置換された、1または2個の窒素原子を含有する4-~7-員ヘテロサイクリルであり；

R^3 は、 C_{3-8} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、または C_{3-8} アルキニルであり、それらのうちのいずれかは適宜5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、 O 、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキルアリール、 C_{1-4} アルキルヘテロサイクリル、または C_{1-4} アルキルヘテロアリールによって置き代えられ得る CH_2 基を含み得て、そしてそれらのうちのいずれかは適宜、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^6 、 CN 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、または NO_2 から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R^4 は、 C_{2-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルであり、それらのうちのいずれかは適宜5個までのフッ素原子または塩素原子によって置換され得て、 O 、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキルアリール、 C_{1-4} アルキルヘテロサイクリル、または C_{1-4} アルキルヘテロアリールによって置き代えられ得る CH_2 基を含み得て、そして、それらのうちのいずれかは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^6 、 CN 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、または NO_2 から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R^5 は、水素、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、または適宜 OR^6 、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、もしくはヘテロアリールによって置換された C_{1-4} アルキルであり、ここで、該環状基は、ハロ、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 OR^6 、 CN 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、または NO_2 から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R^6 は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^9 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、または NO_2 から選ばれる1個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 基は、適宜 O または NR^{10} から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する4-~7-員ヘテロ環を形成し得て；

R^7 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 OR^6 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^8 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^9 は、水素、 C_{1-2} アルキル、または C_{1-2} フルオロアルキルであり；

R^{10} は、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{11} は、フェニルであり；そして、

R^{12} は、水素、 C_{1-4} アルキル、または C_{3-7} シクロアルキルである]で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項2】

AおよびBのnが共に0でない、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項3】

Aにおけるnが0、1または2である、請求項1または2のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項4】

10

20

30

40

50

Bにおけるnが2または3である、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項5】

R¹が、適宜ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルコキシ、またはCNによって置換された4-ピリジルである、請求項1～4のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項6】

R²が、R³によって置換された4-～7-員シクロアルキル；または、C(O)OR⁴によって置換された、1個の窒素原子を含有する4-～7-ヘテロサイクリルである、請求項1～5のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。 10

【請求項7】

R³が、OまたはC_{3～7}シクロアルキルによって置換され得るCH₂基を含み得る、C_{3～8}アルキルである、請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項8】

R⁴が、C_{2～8}アルキル、C_{2～8}アルケニル、またはC_{2～8}アルキニルであり、それらのうちのいずれかは適宜5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、O、C_{3～7}シクロアルキル、アリール、1もしくは2個の窒素原子を含有する5-～6-員ヘテロアリール、C_{1～4}アルキルC_{3～7}シクロアルキル、またはC_{1～4}アルキルアリールによって置き代えられ得るCH₂基を含み得て、そしてそれらのうちのいずれかが、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}フルオロアルキル、OR⁶、またはCO₂C_{1～4}アルキルから選ばれる1個以上の置換基で置換され得る、請求項1～7のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。 20

【請求項9】

R⁴が、適宜5個までのフッ素原子または塩素原子で置換されたC_{3～6}アルキルであり、そしてOまたはC_{3～7}シクロアルキルによって置換され得るCH₂基を含み得る、請求項8記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項10】

R⁵がC_{1～4}アルキルである、請求項1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。 30

【請求項11】

下記の化合物からなる群から選ばれるいずれか1つの化合物、またはその医薬的に許容し得る塩：

【表1】

実施例	構造式	命名
1		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
3		3-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
4		4-[5-(4-ペンチルシクロヘキシルメチル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン
5		トランス-2-クロロ-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン
6		トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピリジン
7		4-(3-ピリジン-4-イルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
8		トランス-3-[5-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピリジン
10		4-[5-(4-プロピルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

【表2】

実施例	構造式	命名
11		トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン
12		4-[2-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
13		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
16		トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド
17		トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン-2-カルボン酸アミド
18		トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
19		トランス-2-クロロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
20		トランス-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン

【表3】

実施例	構造式	命名
21		トランス-2-メチル-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
22		トランス-2-クロロ-6-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
23		トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボニトリル
24		トランス-2-クロロ-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
25		トランス-2-クロロ-6-メチル-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
26		トランス-2-メチル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
27		トランス-3-メチル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
28		トランス-2,6-ジクロロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン

【表4】

実施例	構造式	命名
29		トランス-2-クロロ-6-メトキシ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
30		トランス-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イルピリジン
31		2-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピラジン
32		4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリミジン
33		トランス-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボニトリル
34		トランス-5-クロロ-2-メチルスルファニル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリミジン
35		トランス-2-フルオロ-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
36		トランス-2-フルオロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン

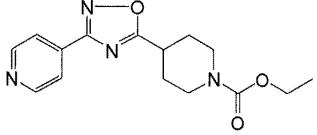
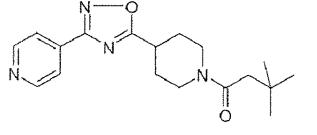
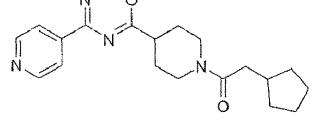
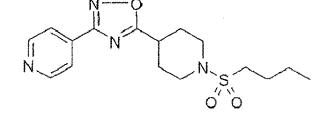
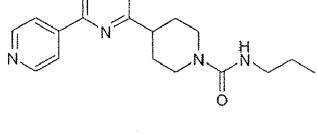
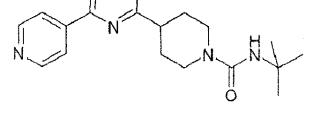
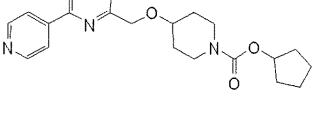
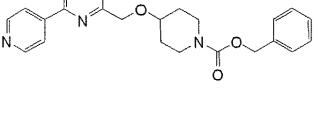
【表5】

実施例	構造式	命名
37		トランス-2-イミダゾール-1-イル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
38		トランス-2-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
39		トランス-3-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン
40		トランス-4-{2-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ビニル}ピリジン
41		4-(5-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
42		4-[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
43		(E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
44		(E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【表6】

実施例	構造式	命名
45		(E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
46		(E)-4-[5-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
47		4-[5-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
48		4-[5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)エチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
49		4-[5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)エチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
50		4-[5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)エチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
52		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル
53		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸2-メトキシエチルエステル

【表7】

実施例	構造式	命名
54		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル
55		3,3-ジメチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]ブタン-1-オン
56		2-シクロ pentチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]エタノン
57		4-{5-[1-(ブタン-1-スルホニル)ピペリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}ピリジン
58		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸プロピルアミド
59		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルアミド
60		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸シクロ pentチルエステル
61		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

10

20

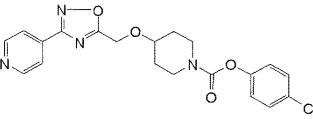
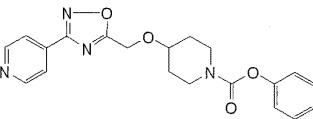
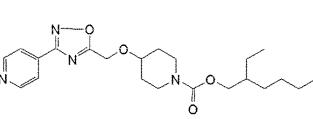
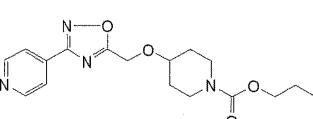
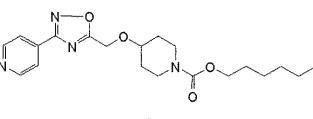
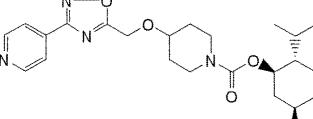
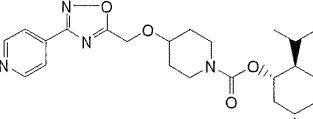
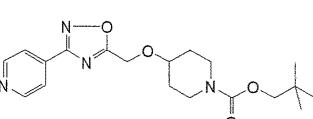
30

40

【表 8】

実施例	構造式	命名
62		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル
63		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル
64		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸シクロヘプチルエステル
65		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル
66		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸2-メトキシエチルエステル
67		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル
68		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸4-メトキシフェニルエステル
69		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル

【表9】

実施例	構造式	命名
70		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸4-クロロフェニルエステル
71		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸フェニルエステル
72		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸2-エチルヘキシルエステル
73		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸プロピルエステル
74		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ヘキシルエステル
75		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルエステル
76		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルエステル
77		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸2,2-ジメチルプロピルエステル

【表10】

実施例	構造式	命名
78		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ナフタレン-1-イルエステル
79		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸2-メトキシフェニルエステル
80		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸3-トリフルオロメチルフェニルエステル
81		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸プロパ-2-イニルエステル
82		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ブタ-2-イニルエステル
83		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ペンチルエステル
84		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸p-トリフルエステル
85		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸2-クロロフェニルエステル

【表 1 1】

実施例	構造式	命名
86		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ナフタレン-2-イルエステル
87		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ブチルエステル
88		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸4-メトキシカルボニルフェニルエステル
89		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸4-フルオロフェニルエステル
90		3-メチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]-ブタン-1-オン
91		フェニル-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]メタノン
92		1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ブタン-1-オン
93		2, 2-ジメチル1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]プロパン-1-オン

【表 1 2】

実施例	構造式	命名
94		シクロペンチル-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]メタノン
95		[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]-p-トリルメタノン
96		3,3-ジメチル1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ブタン-1-オン
97		4-{5-[1-(ブタン-1-スルホニル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル}ピリジン
98		4-{5-[1-(プロパン-1-スルホニル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル}ピリジン
99		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルアミド
100		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸o-トリルアミド
101		トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸プロピルエステル

10

20

30

40

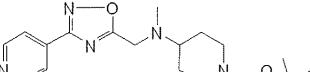
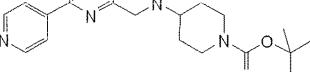
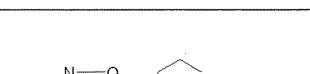
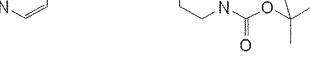
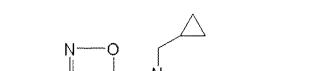
【表13】

実施例	構造式	命名
102		トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸プロピルエステル
103		トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸イソブチルエステル
104		トランス-4-[5-(4-プロポキシメチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン
105		トランス-4-[5-(4-ブトキシメチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン
106		シス-4-[5-(3-ブトキシメチルシクロヘンチル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン
107		シス-4-[5-(3-プロポキシメチルシクロヘンチル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン
108		シス-4-[5-(3-ブトキシメチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン
109		4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 3']ビピリジル

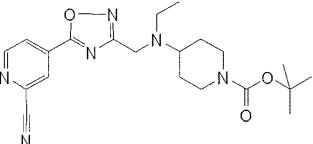
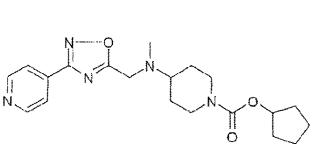
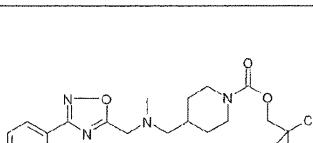
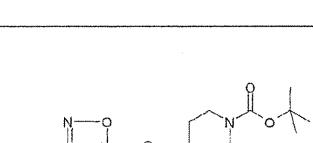
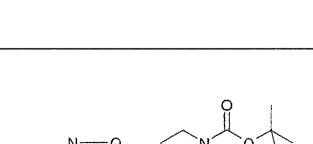
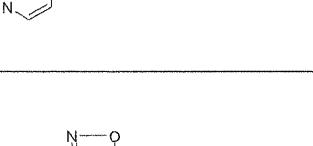
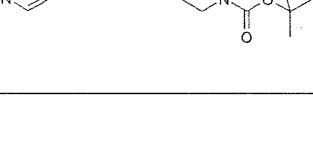
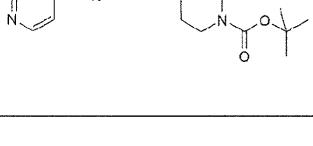
【表14】

実施例	構造式	命名
110		2-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ピラジン
111		2-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ピリミジン
112		(4-ペンチルシクロヘキシル)-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミン
113		(4-ペンチルシクロヘキシル-メチル)-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミン
114		4-[(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
115		4-[(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
116		4-[(5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
117		メチル-(4-ペンチルシクロヘキシル)-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミン

【表 1 5】

実施例	構造式	命名
118		メチル-(4-ペンチルシクロヘキシリメチル)-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミン
119		4-[メチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
120		4-[エチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
121		4-[プロピル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
122		4-[シクロプロピルメチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
123		4-[ブチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
124		4-{[メチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
125		4-{[エチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

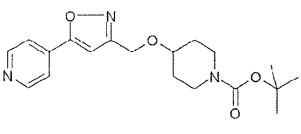
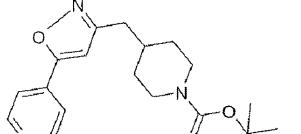
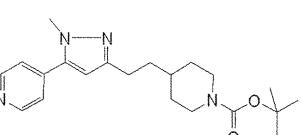
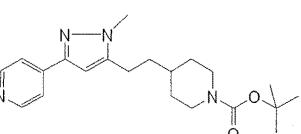
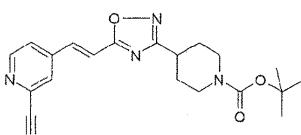
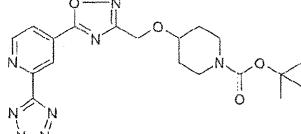
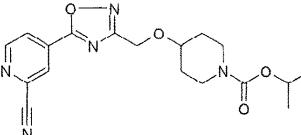
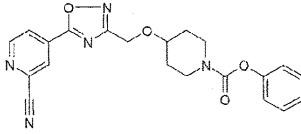
【表 1 6】

実施例	構造式	命名
126		4-{[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]エチルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
127		4-[メチル(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸シクロペンチルエステル
128		4-{[メチル(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸2,2,2-トリクロロエチルエステル
129		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
130		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
131		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
132		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメタンスルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
133		4-(5-ピリジン-4-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【表17】

実施例	構造式	命名
134		3-ビリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-カルボン酸(4-ペンチルシクロヘキシル)アミド
135		[4-(3-ビリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ホスホン酸ジフェニルエステル
136		4-(4-ビリジン-4-イル-チアゾール-2-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
137		4-(2-ビリジン-4-イル-チアゾール-4-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
138		トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル]ピリジン
139		4-(5-ビリジン-4-イル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
140		4-(5-ビリジン-4-イル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
141		4-[2-(5-ビリジン-4-イル-イソキサゾール-3-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

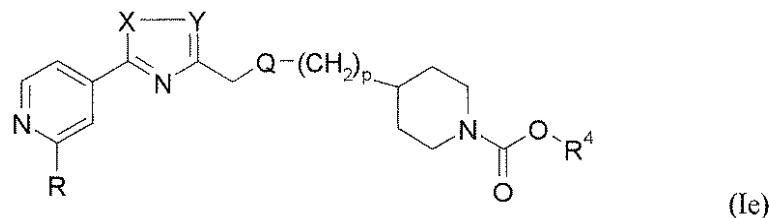
【表18】

実施例	構造式	命名
142		4-(5-ピリジン-4-イル-1,2-ジヒドロ-1,2-ジオキソール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
143		4-(5-ピリジン-4-イル-1,2-ジヒドロ-1,2-ジオキソール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
144		4-[2-(1-メチル-5-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
145		4-[2-(2-メチル-5-ピリジン-4-イル-2H-ピラゾール-3-イル)エチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
146		(E)-4-{5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)ビニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
147		4-{5-[2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
148		4-[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル
149		4-[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸フェニルエステル

【請求項 1 2】

式 (I e) :

【化 2】



10

[式中、

X および Y の 1 つは N であり、それ以外は O であり；

Q は、 O 、 N R ⁵ 、または C H ₂ であり；

R は、ハロ、 C ₁ ~ ₄ アルキル、 C ₁ ~ ₄ フルオロアルキル、 C ₂ ~ ₄ アルケニル、 C ₂ ~ ₄ アルキニル、 C ₃ ~ ₇ シクロアルキル、アリール、 O R ⁶ 、 C N 、 N O ₂ 、 S (O) _m R ⁶ 、 C O N (R ⁶) ₂ 、 N (R ⁶) ₂ 、 N R ^{1 0} C O R ⁶ 、 N R ^{1 0} S O ₂ R ⁶ 、 S O ₂ N (R ⁶) ₂ 、 4 - ~ 7 - 員ヘテロサイクリル基、または 5 - もしくは 6 - 員ヘテロアリール基であり；

R ⁴ は、 C ₂ ~ ₈ アルキル、 C ₂ ~ ₈ アルケニル、または C ₂ ~ ₈ アルキニルであり、それらのうちのいずれかが適宜 5 個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、 O 、 C ₃ ~ ₇ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、 C ₁ ~ ₄ アルキル C ₃ ~ ₇ シクロアルキル、 C ₁ ~ ₄ アルキルアリール、 C ₁ ~ ₄ アルキルヘテロサイクリル、または C ₁ ~ ₄ アルキルヘテロアリールによって置き代えられ得る C H ₂ 基を含み得て、そしてそれらのうちのいずれかが、ハロ、 C ₁ ~ ₄ アルキル、 C ₁ ~ ₄ フルオロアルキル、 O R ⁶ 、 C N 、 C O ₂ C ₁ ~ ₄ アルキル、 N (R ⁶) ₂ 、または N O ₂ から選ばれる 1 個以上の置換基で置換され得て；

R ⁵ は、 C ₁ ~ ₄ アルキルであり；

R ⁶ は独立して、水素、 C ₁ ~ ₄ アルキル、 C ₃ ~ ₇ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基が、ハロ、 C ₁ ~ ₄ アルキル、 C ₁ ~ ₄ フルオロアルキル、 O R ⁹ 、 C N 、 S O ₂ C H ₃ 、 N (R ^{1 0}) ₂ 、または N O ₂ から選ばれる 1 個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、 N (R ^{1 0}) ₂ 基が、適宜 O または N R ^{1 0} から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する 4 - ~ 7 - 員ヘテロ環を形成し得て；

R ⁹ は、水素、 C ₁ ~ ₂ アルキル、または C ₁ ~ ₂ フルオロアルキルであり；R ^{1 0} は、水素または C ₁ ~ ₄ アルキルであり；そして、

p は、 0 または 1 である]

で示される請求項 1 記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

40

(技術分野)

本発明は、 G タンパク質共役受容体 (G P C R) 作動薬に関する。特に、本発明は、満腹の制御因子として (例えは、肥満症の処置のため、および糖尿病の処置のため) 有用な G P R 1 1 6 の作動薬に関する。

【 0 0 0 2 】

(背景技術)

肥満症は、身体サイズと比べて過剰量の脂肪組織の量を特徴とする。臨床的には、体脂肪量は、肥満度指数 (B M I : 体重 (k g) / 身長 (m) ²) またはウエスト周径によって見積もられる。 B M I が 3 0 以上であり、そして過体重であるとの医学的な結果が確証された場合に、個体は肥満であると見なされる。体重の増加 (特に、異常な体脂肪の結果)

50

として)が糖尿病、高血圧症、心臓疾患、および多数の他の健康合併症(例えば、関節炎、発作、胆嚢疾患、筋肉および呼吸器の問題、背痛、癌さえも)の危険率の増大と関係することは、長期間にわたる承認された医学的な見方である。

【0003】

肥満症の処置に対する薬理学的な方法は、エネルギーの摂取と消費との間のバランスを変えることによって、脂肪量を減少させることに主に関係する。多数の研究が、エネルギー・ホメオスタシスの制御に関する、体脂肪蓄積(adiposity)と脳の回路網(brain circuitry)との関連を明確に確認している。直接的なおよび間接的な証拠は、多数の神経ペプチド経路(例えば、神経ペプチドY、およびメラノコルチン)に加えて、セロトニン作動性、ドーパミン作動性、アドレナリン作動性、コリン作動性、内在性カンナビノイド、オピオイド、およびヒスタミン作動性の経路が、エネルギーの摂取および消費の中心的なコントロールに関与する、ことを示唆している。視床下部中心はまた、体重および体脂肪蓄積の大きさの維持に関する末梢系ホルモン(peripheral hormone)(例えば、インスリンおよびレプチン、並びに脂肪組織由来のペプチド)を感じることが可能である。

【0004】

インスリン依存性I型糖尿病および非インスリン依存性II型糖尿病に関する病態生理学を目的とする薬物は、多数の潜在的な副作用を有し、そして患者の高い割合において異脂肪血症および高血糖に立ち向かうには適当ではない。処置は、個々の患者のダイエット、運動、低血糖症剤、およびインスリンを使用する必要性に焦点を当てることが多いが、しかし、新規な抗糖尿病剤(特に、より少ない副作用を有し、より耐性であり得る)に対する絶え間ない要求が存在する。

【0005】

同様に、高血圧症およびその関連病態(例えば、アテローム硬化症、脂血症、高脂血症、および高コレステロール血症を含む)を特徴とする代謝症候群(シンドロームX)はインスリン感受性の低下と関係し、これは、感作時に異常な血中糖レベルを生じ得る。心筋虚血および微小血管疾患は、未処置または制御に乏しい代謝症候群に関する確認された罹患である。

【0006】

新規な抗肥満症剤および抗糖尿病剤(特に、より副作用が少なく、十分に耐性であるもの)に対する絶え間ない要求が存在する。

【0007】

GPR116は、W000/50562(ヒトおよびラットの受容体の両方を開示する)中でSNORF25として同定されたGPCRであり、米国特許第6,468,756号はまた、マウス受容体(寄託番号:AAN95194(ヒト)、AAN9519(ラット)、およびANN95196(マウス))をも開示する。

【0008】

ヒトにおいて、GPR116は、臍臓、小腸、直腸および脂肪組織中で発現する。ヒトGPR116受容体の発現プロファイルは、肥満症および糖尿病の処置のための標的として潜在的な有用性を示す。

【0009】

Williams J. P.による、Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 2000, 3, 43-50は、ドーパミンD₄リガンドを同定するために設計された化合物ライブラリの一部として製造された、化合物:4-(5-ピペリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン、および4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸^tブチルエステルを開示する。

【0010】

化合物:4-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン、および3-[5-(4-プロピルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン(Chem Div)、並びに3-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン(Chembridge)は、商業的に入手可

10

20

30

40

50

能であり／可能であった。これらの化合物について、医薬的な有効性が全くないことが示唆されている。

【0011】

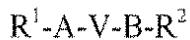
本発明は、満腹の末梢的な制御因子として（例えば、肥満症の処置のために、および糖尿病の処置のために）有用な、GPR116の作動薬に関する。

【0012】

（発明の概要）

式（I）：

【化1】



10

(I)

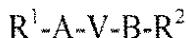
で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩は、GPR116の作動薬であり、そして満腹の制御因子として、例えば肥満症および糖尿病の予防学的なまたは治療学的な処置において、有用である。

【0013】

（発明の詳細な記載）

本発明は、式（I）：

【化2】



20

(I)

[式中、

Vは、適宜C₁～₄アルキルによって置換される、O、NまたはSから選ばれる4個までのヘテロ原子を含有する5-員ヘテロアリール環であり；

Aは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり；

Bは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり、該CH₂基の1つはO、NR⁵、S(O)_m、C(O)、またはC(O)NR¹²によって置き代えられ得て；

nは独立して、0、1、2または3であり；

mは独立して、0、1または2であり；

R¹は、3-もしくは4-ピリジル、4-もしくは5-ピリミジニル、または2-ピラジニルであり、それらのうちのいずれかは適宜1個以上の置換基によって置換され得て、ここで、該置換基は、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、C₂～₄アルケニル、C₂～₄アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、NR¹⁰COR⁶、NR¹⁰SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4-～7-員ヘテロサイクリル基、または5-もしくは6-員ヘテロアリール基から選ばれ；

R²は、R³、C(O)OR³、C(O)R³またはS(O)₂R³によって置換された4-～7-員シクロアルキル；あるいは、無置換であるか、C(O)OR⁴、C(O)R³、S(O)₂R³、C(O)NHR⁴、P(O)(OR¹)₂、または5-もしくは6-員窒素含有ヘテロアリールによって置換された、1または2個の窒素原子を含有する4-～7-員ヘテロサイクリルであり；

R³は、C₃～₈アルキル、C₃～₈アルケニル、またはC₃～₈アルキニルであり、それらのうちのいずれかは適宜5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、O、C₃～₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁～₄アルキルC₃～₇シクロアルキル、C₁～₄アルキルアリール、C₁～₄アルキルヘテロサイクリル、またはC₁～₄アルキルヘテロアリールによって置き代えられ得るCH₂基を含み得て、そしてそれらのうちのいずれかは適宜、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁～₄アルキル、NR⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

30

40

50

R^4 は、 $C_{2\sim 8}$ アルキル、 $C_{2\sim 8}$ アルケニル、または $C_{2\sim 8}$ アルキニルであり、それらのうちのいずれかは適宜 5 個までのフッ素原子または塩素原子によって置換され得て、 O 、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキル $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアリール、 $C_{1\sim 4}$ アルキルヘテロサイクリル、または $C_{1\sim 4}$ アルキルヘテロアリールによって置き代えられ得る CH_2 基を含み得て、そして、それらのうちのいずれかは、ハロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、 OR^6 、 CN 、 $CO_2C_{1\sim 4}$ アルキル、 $N(R^6)_2$ 、または NO_2 から選ばれる 1 個以上の置換基で置換され得て；

R^5 は、水素、 $C(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、または適宜 OR^6 、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、もしくはヘテロアリールによって置換された $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、ここで、該環状基は、ハロ、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ フルオロアルキル、 OR^6 、 CN 、 $N(R^6)_2$ 、または NO_2 から選ばれる 1 個以上の置換基で置換され得て；

R^6 は独立して、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基は、ハロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、 OR^9 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $N(R^{10})_2$ 、または NO_2 から選ばれる 1 個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、 $N(R^{10})_2$ 基は、適宜 O または NR^{10} から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する 4 - 7 - 員ヘテロ環を形成し得て；

R^7 は、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^8 は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^9 は、水素、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、または $C_{1\sim 2}$ フルオロアルキルであり；

R^{10} は、水素または $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R^{11} は、フェニルであり；そして、

R^{12} は、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり；

但し、該化合物は、

a) 4 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン；

b) 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸^t プチルエステル；

c) 4 - [5 - (4 - プチルシクロヘキシル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] ピリジン；

d) 3 - [5 - (4 - プチルシクロヘキシル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] ピリジン；または、

e) 3 - [5 - (4 - プロピルシクロヘキシル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] ピリジン

ではない]

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、に関する。

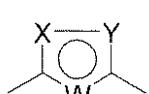
【0014】

式(I)の化合物の分子量は、800以下が好ましく、600以下がより好ましく、500以下が特に好ましい。

【0015】

式(I)の化合物において、Vは、式：

【化3】



[式中、

10

20

30

40

50

W、XおよびYは、ヘテロ原子の位置であるか、あるいはさもなければCHである】で示される、O、NまたはSから選ばれる3個までのヘテロ原子を含有する5-員ヘテロアリール環である、ことが好ましい。

【0016】

Vが示し得るヘテロ環は、オキサジアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、チアゾール、またはピラゾールを含む。

【0017】

W、XおよびYのうちの2つはNであり、そしてそれ以外はOである、ことが好ましい。

【0018】

WはNである、ことが好ましい。

10

【0019】

AおよびBのnは共に0でない、ことが好ましい。

【0020】

Aにおけるnは0、1または2であることが好ましく、0がより好ましい。

【0021】

Bにおけるnは2または3であることが好ましく、2がより好ましい。

【0022】

BにおけるCH₂基の1つが置換される場合には、それは、O、NR⁵、S(O)_m、またはC(O)によって置換されることが好ましく、OまたはNR⁵によって置換されることがより好ましい。

20

【0023】

R¹は、場合により1もしくは2個のハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}フルオロアルキル、C_{2~4}アルケニル、C_{2~4}アルキニル、C_{3~7}シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR^{1~0}COR⁶、NR^{1~0}SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4-~7-員ヘテロサイクリル、または5-もしくは6-員ヘテロアリール基によって置換された4-ピリジルであることが好ましく；場合によりハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、またはCNによって置換された4-ピリジルであることがより好ましく；場合によりハロ、C_{1~4}アルキル、またはCNによって置換された4-ピリジルであることがより一層好ましく；場合によりCNによって置換された4-ピリジルであることが特に好ましい。

30

【0024】

R²が1または2個の窒素原子を含有する4-~7-員ヘテロサイクリルである場合には、そのものは置換されていることが好ましく、該置換は該窒素原子上であることが好ましい。

【0025】

R²は、R³またはC(O)OR³（特に、R³）によって置換された4-~7-員シクロアルキル；C(O)OR⁴または6-員の窒素含有ヘテロアリール基によって置換された、1個の窒素原子を含有する4-~7-ヘテロサイクリルであることが好ましく；C(O)OR⁴によって置換された、1個の窒素原子を含有する4-~7-ヘテロサイクリルがより好ましい。

40

【0026】

特に好ましいR²基はピペリジニルであり、特に窒素原子上でC(O)OR⁴によって置換された4-ピペリジニルである。

【0027】

R³は、OまたはC_{3~7}シクロアルキルによって置換され得るCH₂基を含み得るC_{3~8}アルキルであることが好ましく、R³は、C_{3~8}アルキルであることがより好ましい。

【0028】

R⁴は、C_{2~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、またはC_{2~8}アルキニルであるこ

50

とが好ましく、それらのうちのいずれかは場合により 5 個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、O、C₃～₇シクロアルキル、アリール、1もしくは2個の窒素原子を含有する5～6-員ヘテロアリール、C₁～₄アルキル、C₃～₇シクロアルキル、またはC₁～₄アルキルアリールによって置換され得るCH₂基を含み得て、そしてそれらのうちのいずれかは、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR⁶、またはCO₂C₁～₄アルキルから選ばれる1個以上の置換基で置換され得る。

【0029】

R⁴は、場合により5個までのフッ素原子または塩素原子（例えば、3個のフッ素原子または塩素原子）で置換されたC₃～₆アルキルであることがより好ましく、そして、OまたはC₃～₇シクロアルキルによって置換され得るCH₂基を含み得る。 10

【0030】

R⁵は水素またはC₁～₄アルキルであることが好ましく、C₁～₄アルキルであることがより好ましい。

【0031】

R⁶は、水素、C₁～₄アルキル、またはC₃～₇シクロアルキルであることが好ましく、C₁～₄アルキルであることがより好ましい。

【0032】

R⁷は、水素またはC₁～₄アルキルであることが好ましい。

【0033】

R⁸は、C₁～₄アルキルまたはC₁～₄フルオロアルキルであることが好ましい。 20

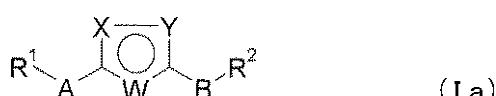
【0034】

各可変についての好ましい基は通常、各可変について別個に上で例示するが、本発明の好ましい化合物は、式(I)におけるいくつかのまたは各々の可変が各可変についての好ましい、より好ましい、または特に好ましい例示する基から選ばれる、ものを含む。従つて、本発明は、好ましい、より好ましい、および特に好ましい例示する基の全ての組み合わせを含む、と意図する。上で例示する好ましさはまた、適用可能な場合には、以下の式(Ia)～(Ie)の化合物に適用する。

【0035】

記載し得るある群の化合物は、式(Ia)：

【化4】



の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。ここで、上記式中、

W、XおよびYのうちの2つはNであり、そしてそれ以外はOであり；

Aは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり；

Bは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり、該CH₂基の1つはO、NR⁵、S(O)_m、C(O)、またはC(O)NR¹～²によって置き代えられ得て；

nは独立して、0、1、2または3であり； 40

mは独立して、0、1または2であり；

R¹は、3-もしくは4-ピリジル、4-ピリミジニル、または2-ピラジニルであり、それらのうちのいずれかは適宜1個以上の置換基によって置換され得て、ここで、該置換基は、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、C₃～₇シクロアルキル、OR⁶^a、CN、NO₂、S(O)_mR⁶^b、N(R⁶)₂、CON(R⁶)₂、または5-もしくは6-員ヘテロアリール基から選ばれ；

R²は、R³、C(O)OR³、C(O)R³、またはS(O)₂R³によって置換された4～7-員シクロアルキル；あるいは、無置換であるか、またはC(O)OR⁴、C(O)R³、S(O)₂R³、C(O)NHR⁴、P(O)(OR¹)₂、または5-もしくは6-員窒素含有ヘテロアリールによって置換された、1または2個の窒素原子を含有する4～7

- 員ヘテロサイクリルであり；

R³は、C₃～₈アルキル、C₃～₈アルケニル、またはC₃～₈アルキニルであり、それらのうちのいずれかは適宜5個までの塩素原子またはフッ素原子で置換され得て、O、C₃～₇シクロアルキル、C₁～₄アルキルC₃～₇シクロアルキル、アリール、C₁～₄アルキルアリールによって置き代えられ得るCH₂基をも含み得て、ここで、該シクロアルキル基は適宜、ハロまたはC₁～₄アルキルから選ばれる1個以上の置換基によって置換され得て、そして該アリール基は、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR^{6a}、COOR^{6a}、CN、N(R^{6b})₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁴は、C₂～₈アルキル、C₂～₈アルケニル、またはC₂～₈アルキニルであり、それらのうちのいずれかは適宜5個までの塩素原子またはフッ素原子で置換され得て、O、C₃～₇シクロアルキル、C₁～₄アルキルC₃～₇シクロアルキル、アリール、またはC₁～₄アルキルアリールによって置き代えられ得るCH₂基をも含み得て、ここで、該シクロアルキル基は適宜、ハロまたはC₁～₄アルキルから選ばれる1個以上の置換基によって置換され得て、そして該アリール基は、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR^{6a}、COOR^{6a}、CN、N(R^{6b})₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁵は独立して、水素、C₁～₄アルキル、またはC₁～₄アルキルC₃～₇シクロアルキルであり；

R^{6a}は独立して、水素、C₁～₄アルキル、またはC₁～₄フルオロアルキルであり；

R^{6b}は独立して、水素、C₁～₄アルキル、またはC₁～₄アルキルC₃～₇シクロアルキルであり；

R¹¹は、フェニルであり；そして、

R¹²は、水素、C₁～₄アルキル、またはC₃～₇シクロアルキルであり；

但し、該化合物は、

a) 4-(5-ピペリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン；

b) 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸^tブチルエステル；

c) 4-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン；

d) 3-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン；または、

e) 3-[5-(4-プロピルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

ではない。

【0036】

上記し得る更なる群の化合物は、式(Ib)：

【化5】



(Ib)

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。ここで、上記式中、

Vは、O、NおよびSから選ばれる4個までのヘテロ原子を含有する5-員ヘテロアリール環であり；

Aは、(CH₂)_nであり；

Bは、(CH₂)_nであり、ここで、該CH₂基の1つは、O、NR⁵、S(O)_m、またはC(O)によって置換され得て；

nは独立して、0、1、2または3であり；

10

20

30

40

50

mは、0、1または2であり；

R¹は、3-もしくは4-ピリジル、または4-もしくは5-ピリミジニルであり、それらのうちのいずれかは場合により、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、C₂~₄アルケニル、C₂~₄アルキニル、C₃~₇シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR¹⁰COR⁶、NR¹⁰SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4-~7-員ヘテロサイクリル基、または5-もしくは6-員ヘテロアリール基から選ばれる1個以上の置換基によって置換され得て；

R²は、R³、C(O)OR³、C(O)R³、もしくはS(O)₂R³によって置換された4-~7-員シクロアルキル；あるいは、無置換であるかまたはC(O)OR⁴、C(O)R³もしくはS(O)₂R³によって置換された、1または2個の窒素原子を含有する4-~7-員ヘテロサイクリルであり；

R³は、C₃~₇アルキル、C₃~₇アルケニル、またはC₃~₇アルキニルであり、O、C₃~₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁~₄アルキルC₃~₇シクロアルキル、C₁~₄アルキルアリール、C₁~₄アルキルヘテロサイクリル、またはC₁~₄アルキルヘテロアリールによって置換され得るCH₂基を含み得て、そして、それらのうちのいずれかは、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、OR⁶、CN、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁴は、C₂~₇アルキル、C₂~₇アルケニル、またはC₂~₇アルキニルであり、これは、O、C₃~₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁~₄アルキルC₃~₇シクロアルキル、C₁~₄アルキルアリール、C₁~₄アルキルヘテロサイクリル、またはC₁~₄アルキルヘテロアリールによって置換され得るCH₂基を含み得て、そして、それらのうちのいずれかはハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、OR⁶、CN、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁵は、水素、C(O)R⁷、S(O)₂R⁸、または場合によりOR⁶、C₃~₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、もしくはヘテロアリールによって置換されたC₁~₄アルキルであり、ここで、該環状基は、ハロ、C₁~₂アルキル、C₁~₂フルオロアルキル、OR⁶、CN、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁶は独立して、水素、C₁~₄アルキル、C₃~₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル基、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基は、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、OR⁹、CN、SO₂CH₃、N(R¹⁰)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、N(R¹⁰)₂基は、OまたはNR¹⁰から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する4-~7-員ヘテロ環を形成し得て；

R⁷は、水素、C₁~₄アルキル、OR⁶、N(R⁶)₂アリール、またはヘテロアリールであり；

R⁸は、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R⁹は、水素、C₁~₂アルキル、またはC₁~₂フルオロアルキルであり；そして、

R¹⁰は、水素またはC₁~₄アルキルであり；

但し、化合物は、

a) 4-(5-ピペリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン；

b) 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸^tブチルエステル；

c) 4-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン；

d) 3-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]

10

20

30

40

50

ピリジン；または、

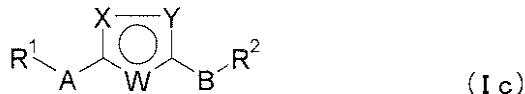
e) 3-[5-(4-プロピルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン、

ではない。

【0037】

上記し得る更なる具体的な群の本発明の化合物は、式(Ic)：

【化6】



で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。ここで、上記式中、

W、XおよびYのうちの2つはNであり、そしてそれ以外はOであり；

Aは、(CH₂)_nであり；

Bは、(CH₂)_nであり、ここで、該(CH₂)基の1つは、O、NR⁶、S(O)_m、またはC(O)によって置換され得て；

nは独立して、0、1、2または3であり；

mは、0、1または2であり；

R¹は、3-もしくは4-ピリジル、または4-ピリミジニルであり、それらのうちのいずれかは場合により、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}フルオロアルキル、C_{3～7}シクロアルキル、OR⁵、CN、NO₂、N(R⁶)₂、CON(R⁶)₂、または5-もしくは6-員ヘテロアリール基から選ばれる1個以上の置換基によって置換され得て；

R²は、R³、C(O)OR³、C(O)R³もしくはS(O)₂R₃によって置換された4-～7-員シクロアルキル；あるいは、無置換であるかまたはC(O)OR⁴、C(O)R³もしくはS(O)₂R³によって置換された、1または2個の窒素原子を含有する4-～7-員ヘテロサイクリルであり；

R³は、C_{3～7}アルキル、C_{3～7}アルケニル、またはC_{3～7}アルキニルであり、それらのうちのいずれかはO、C_{3～7}シクロアルキル、アリールまたはC_{1～4}アルキルアリールによって置換され得るCH₂基を含み得て、そして該アリール基は、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}フルオロアルキル、OR⁵、CN、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁴は、C_{2～7}アルキル、C_{2～7}アルケニル、またはC_{2～7}アルキニルであり、それらのうちのいずれかはO、C_{3～7}シクロアルキル、アリール、またはC_{1～4}アルキルアリールによって置換され得るCH₂基を含み得て、ここで、該アリール基は、ハロ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}フルオロアルキル、OR⁵、CN、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁵は独立して、水素、C_{1～4}アルキル、またはC_{1～4}フルオロアルキルであり；

R⁶は独立して、水素、またはC_{1～4}アルキルであり；

但し、該化合物は、

a) 4-(5-ピペリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン；

b) 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸^tブチルエステル；

c) 4-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン；

d) 3-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン；または、

e) 3-[5-(4-プロピルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン、

ではない。

【0038】

10

20

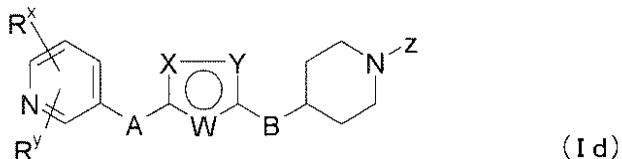
30

40

50

好ましい群の本発明は、式 (I d) :

【化 7】



で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。ここで、上記式中、

W、XおよびYのうちの2つはNであり、そしてそれ以外はOであり；

Aは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり；

Bは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり、ここで、該CH₂基は、O、NR⁵、S(O)_m、またはC(O)によって置換され得て；

両方のnが0でないという条件で、nは独立して、0、1、2または3であり；

mは独立して、0、1または2であり；

R^XおよびR^Yは独立して、水素、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、C₂~₄アルケニル、C₂~₄アルキニル、C₃~₇シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR¹⁰COR⁶、NR¹⁰SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4~7-員ヘテロサイクリル基、または5~もしくは6-員ヘテロアリール基から選ばれ；

Zは、C(O)OR⁴、C(O)R³、S(O)₂R³、C(O)NHR⁴、または5~もしくは6-員窒素含有ヘテロアリール基であり；

R³は、C₃~₈アルキル、C₃~₈アルケニル、またはC₃~₈アルキニルであり、それらのうちのいずれかは場合により5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、O、C₃~₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁~₄アルキルC₃~₇シクロアルキル、C₁~₄アルキルアリール、C₁~₄アルキルヘテロサイクリル、またはC₁~₄アルキルヘテロアリールによって置換され得るCH₂基を含み得て、そして、それらのうちのいずれかは場合により、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁~₄アルキル、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁴は、C₂~₈アルキル、C₂~₈アルケニル、またはC₂~₈アルキニルであり、それらのうちのいずれかは場合により5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、O、C₃~₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁~₄アルキルC₃~₇シクロアルキル、C₁~₄アルキルアリール、C₁~₄アルキルヘテロサイクリル、またはC₁~₄アルキルヘテロアリールによって置換され得るCH₂基を含み得て、そして、それらのうちのいずれかは、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁~₄アルキル、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁶は独立して、水素、C₁~₄アルキル、C₃~₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基は、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、OR⁹、CN、SO₂CH₃、N(R¹⁰)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、N(R¹⁰)₂基は場合により、OまたはNR¹⁰から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する4~7-員ヘテロ環を形成し得て；

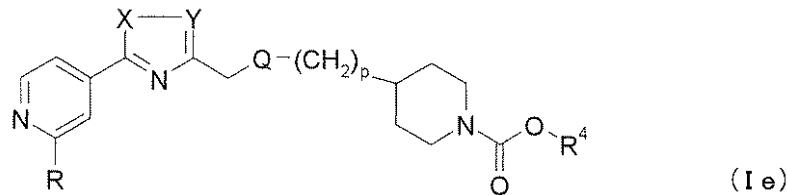
R⁹は、水素、C₁~₂アルキル、またはC₁~₂フルオロアルキルであり；そして、

R¹⁰は、水素またはC₁~₄アルキルである。

【0039】

更に好ましい群の本発明の化合物は、式 (I e) :

【化8】



で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩である。ここで、上記式中、

XおよびYの1つはNであり、そしてそれ以外はOであり；

Qは、O、NR⁵、またはCH₂であり；

10 Rは、水素、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、C₂～₄アルケニル、C₂～₄アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR¹⁰COR⁶、NR¹⁰SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4～7-員ヘテロサイクリル基、または5-もしくは6-員ヘテロアリール基であり；

R⁴は、C₂～₈アルキル、C₂～₈アルケニル、またはC₂～₈アルキニルであり、それらのうちのいずれかは場合により5個までのフッ素原子または塩素原子で置換され得て、O、C₃～₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁～₄アルキルC₃～₇シクロアルキル、C₁～₄アルキルアリール、C₁～₄アルキルヘテロサイクリル、またはC₁～₄アルキルヘテロアリールによって置換され得るCH₂基を含み得て、そして、それらのうちのいずれかはハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁～₄アルキル、N(R⁶)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得て；

R⁵は、C₁～₄アルキルであり；

R⁶は独立して、水素、C₁～₄アルキル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、該環状基は、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、OR⁹、CN、SO₂CH₃、N(R¹⁰)₂、またはNO₂から選ばれる1個以上の置換基で置換され得るか；あるいは、N(R¹⁰)₂基は、場合によりOまたはNR¹⁰から選ばれる更なるヘテロ原子を含有する4～7-員ヘテロ環を形成し得て；

R⁹は、水素、C₁～₂アルキル、またはC₁～₂フルオロアルキルであり；

R¹⁰は、水素またはC₁～₄アルキルであり；

pは、0または1である。

【0040】

式(Ie)の化合物において、Rは、水素、ハロ、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、またはCNであることが好ましい。

【0041】

記載し得る本発明の具体的な化合物は、実施例中に包含される化合物、およびその医薬的に許容し得る塩が挙げられる。

【0042】

記載し得る化合物としては、

4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；

4-[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；

4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸シクロペンチルエステル；

4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸2,2,2-トリクロロエチルエステル；

4-[エチル-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチ

10

20

30

40

50

ル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；

4-[メチル(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸シクロペンチルエステル；および、

4- {[メチル(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸2,2,2-トリクロロエチルエステル、並びに、それらの医薬的に許容し得る塩、を挙げることができる。

【0043】

特に断らない限り、本明細書中で使用する用語「アルキル」、並びに接頭語「アルカ(aIk)」を有する他の基(例えば、アルケニル、アルキニルなど)は、直鎖もしくは分枝、またはそれらの組み合わせであり得る炭素鎖を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどを含む。「アルケニル」、「アルキニル」およびその他の用語は、少なくとも1個の不飽和の炭素-炭素結合を有する炭素鎖を含む。

【0044】

用語「フルオロアルキル」とは、1個以上のフッ素原子によって置換されたアルキル基(例えば、CH₂F、CHF₂、およびCF₃)を含む。

【0045】

用語「シクロアルキル」とは、ヘテロ原子を全く含有しない炭素環を意味し、そして単環式の飽和炭素環を含む。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルを含む。

【0046】

用語「ハロ」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を含む。

【0047】

用語「アリール」とは、フェニルおよびナフチル(特に、フェニル)を含む。

【0048】

特に断らない限り、用語「ヘテロサイクリル」および「ヘテロ環」とは、N、OまたはSから選ばれる3個までのヘテロ原子を含有する、4-~10-員の単環式および二環式の飽和環(例えば、4-~7-員の単環式の飽和環)を含む。ヘテロ環の例としては、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン(oxepane)、オキソカソ(oxocane)、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チオカソ、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカソ(azocane)、[1,3]ジオキサン、オキサゾリジン、ピペラジンなどを含む。ヘテロ環の他の例は、硫黄含有環の酸素化形態を含む。従って、テトラヒドロチオフェン1-オキシド、テトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン1-オキシド、およびテトラヒドロピラン1,1-ジオキシドもまたヘテロ環と考える。

【0049】

R²がとり得るヘテロ環の例としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、およびピペラジンを含む。R²ヘテロサイクリル基はまた、別のヘテロ原子を含み得る(例えば、モルホリン)。

【0050】

特に断らない限り、用語「ヘテロアリール」とは、N、OまたはSから選ばれる4個までのヘテロ原子を含有する、単環式および二環式の5-~10-員(例えば、単環式の5-または6-員)のヘテロアリール環を含む。該ヘテロアリール環の例としては、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルを含む。二環式ヘテロアリール基は、5-または6-員のヘテロアリール環がフェニルまたは別のヘテロ芳香族基と縮合した、二環式のヘテロ芳香族基を含む。該二環式ヘテロ芳香環の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、キノリ

10

20

30

40

50

ン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、およびプリンが挙げられる。

【0051】

本明細書中に記載する化合物は、1個以上の不斉中心を含み得て、従って、ジアステレオマーおよび光学異性体を与え得る。本発明は、全ての可能なジアステレオマー、並びにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、全ての可能な位置異性体、およびそれらの医薬的に許容し得る塩を含む。特定の位置に決定的な立体化学を有しない上記の式(I)を示す。本発明は、式(I)の全ての立体異性体、およびそれらの医薬的に許容し得る塩を含む。更に、立体異性体の混合物、並びに単離された具体的な立体異性体をも含む。該化合物を製造するのに使用する合成方法の間、または当該分野の当業者にとって知られるラセミ化またはエピマー化の使用の際に、該方法の生成物は立体異性体の混合物であり得る。

10

【0052】

式(I)の化合物の互変異性体が存在する場合には、本発明は、特に断らない限り、いずれかの可能な互変異性体、およびそれらの医薬的に許容し得る塩、並びにそれらの混合物を含む。

【0053】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容し得る塩が溶媒和物または多形の形態で存在する場合には、本発明は、いずれかの可能な溶媒和物および多形の形態を含む。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、溶媒が薬理学的に許容し得る限り、特に限定されない。例えば、水、エタノール、プロパノール、アセトンなどを使用し得る。

20

【0054】

用語「医薬的に許容し得る塩」とは、医薬的に許容し得る非毒性の塩基または酸から製造する塩を意味する。本発明の化合物が酸性である場合には、その対応する塩は、医薬的に許容し得る非毒性の塩基(例えば、無機塩基および有機塩基を含む)から容易に製造し得る。該無機塩基由来の塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅(第2銅、第1銅)、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を含む。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩が特に好ましい。医薬的に許容し得る有機の非毒性塩基由来の塩は、第1級、第2級、および第3級のアミン、並びに環状アミン、および置換アミン(例えば、天然および合成の置換アミン)の塩を含む。該塩を生成することができる他の医薬的に許容し得る有機の非毒性塩基としては、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N',N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミンエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydramine)、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む。

30

【0055】

本発明の化合物が塩基性である場合には、その対応する塩は、医薬的に許容し得る非毒性の酸(例えば、無機酸および有機酸を含む)から容易に製造し得る。該酸としては例えば、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、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、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、バモ酸、バントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などを含む。

40

【0056】

式(I)の化合物は医薬的な使用を意図するので、それらは実質的に純粋な形態で供することが好ましく、例えば少なくとも60%純度であり、少なくとも75%純度がより好ましく、少なくとも98%純度が特に好ましい(%は、重量基準での重量に基づく)。

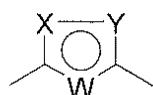
【0057】

式(I)の化合物は、以下に記載する通り製造し得る。ここで、例示の目的で、-v-

50

は式：

【化9】



[式中、

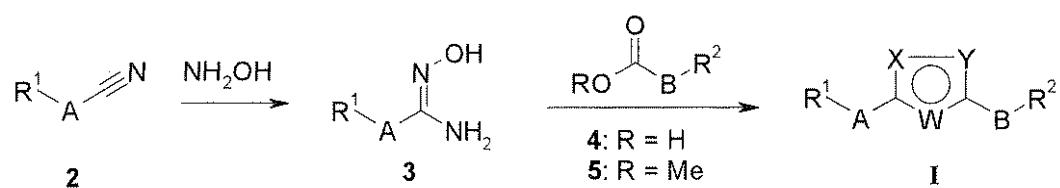
R¹、R²、R³、R⁴、A、B、W、XおよびYは上で定義する通りである]
の基として示される。

【0058】

式(I)（式中、XはNであり、YはOであり、そしてWはNである）の化合物は、反応式1中に例示する方法に従って製造し得る。式2のニトリルは、商業的に入手可能であるか、あるいは公知の技術を用いて製造し得る。式2の化合物を適当な溶媒（例えば、エタノール・水）中、高温でヒドロキシルアミンを用いて処理して、式3のアミドキシムを得る（アミドキシムの製造は更に、A. R. Martinらによる、J. Med. Chem., 2001, 44, 1560によって記載されている）。式3の化合物は、式4の酸（これはそれ自身、商業的に入手可能であるか、あるいは公知の技術を用いて容易に製造し得る）と縮合する。該縮合は第1に、例えば混合酸無水物の生成による式4の化合物の活性化を包含する。該混合酸無水物の生成は、該酸を、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、適当な溶媒（例えば、THFまたはトルエン）中でクロロホルム（例えば、クロロギ酸イソブチル）を用いて処理し、続いて、式3の化合物を加えることによる。別法として、式4の化合物は、酸ハライド（これは、該酸を、適当な溶媒（例えば、CH₂Cl₂-DMF）中で、例えば塩化オキサリルを用いて処理することによって生成する）への変換によって活性化し得る。式3のアミドキシムと式4の酸との縮合から生成する中間体を、適当な溶媒（例えば、トルエンまたはキシレン）中に溶解し、そして加熱還流し、ディーン-スターク装置によるかまたはモレキュラーシーブによって混入する水を除去して、式(I)のオキサジアゾールを得る。別法として、式3のアミドキシムは第1に、適当な溶媒（例えば、THF）中で適当な塩基（例えば、水素化ナトリウム）、引き続いて式5のエステルを用いて処理し得る。この混合物の加熱により、式(I)のオキサジアゾール（このプロセスは更に、R. H. Machらによる、Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 3113によって例示されている）を得る。

【化10】

反応式1



【0059】

式(I)（式中、XはOであり、YはNであり、そしてWはNである）の化合物は、反応式2中に概説する方法に従って製造し得る。式6のニトリルは、商業的に入手可能であるか、あるいは公知の技術を用いて製造し得る。これらは、上記の通り、式7の対応するアミドキシムに変換し、引き続いて、式8の酸（これは、商業的に入手可能であるか、あるいは当該分野の当業者によって容易に製造し得る）と縮合し得る。この縮合は、反応式1中に記載するのと同じ様式で行なって、式(I)の対応するオキサジアゾールを得る。

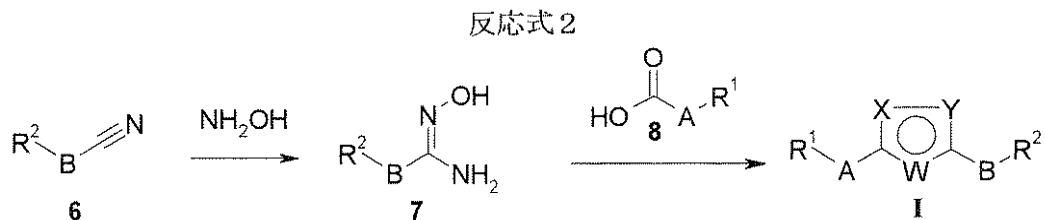
10

20

30

40

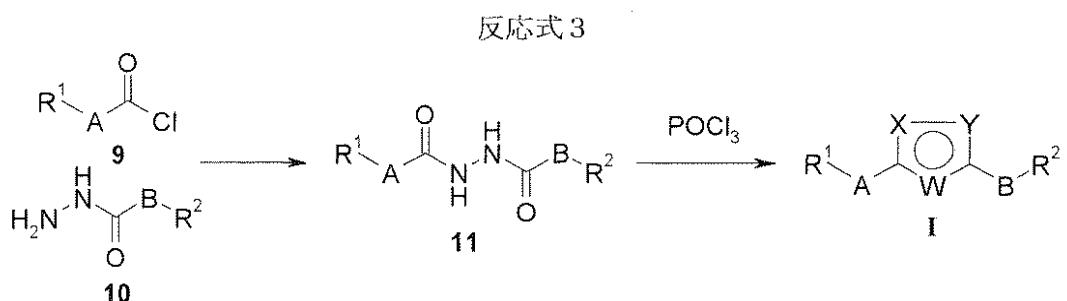
【化11】



【0060】

式(I) (式中、XはNであり、YはNであり、そしてWはOである)の化合物は、反応式3中に概説する通り製造し得る。式9のアシルクロリドは、商業的に入手可能であるか、あるいは公知の方法を用いて製造し得る。式10の酸ヒドラジドは、例えば、対応するエステルのエタノール性溶液をヒドラジンを用いて処理することによって、容易に得ることができる (更なる詳細は、K. M. Kahnらによる, Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 13 81を参照)。式9のアシルクロリドを、適当な溶媒 (例えば、ピリジン) 中で式10の酸ヒドラジドを用いて処理することにより、式11の化合物を得て (更には、V. N. Kerrらによる, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 186によって例示)、次いでこのものを高温で POCl_3 によって式(I)の化合物に変換する (このプロセスは更に、S-A. Chenらによる, J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 2296によって記載されている)。同様に、式(I) (式中、X = Y = Wは、Nである)の化合物は、10のアミドラゾン(amidrazone)アナログを適当な活性化カルボン酸誘導体 (例えば、9) と縮合することによって製造し得る。この反応における反応性の基は交換することができ、すなわち、式 $\text{R}^1-\text{A}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ のアミドラゾンを活性化カルボン酸誘導体 $\text{LG}-\text{C}(=\text{O})-\text{B}-\text{R}^2$ (ここで、LGはハロゲンまたはオキシカルボニルである) と縮合することによって、式(I)の化合物を得ることができる (P. H. Olesenらによる, J. Med. Chem., 2003, 46, 3333-33 41)。

【化12】



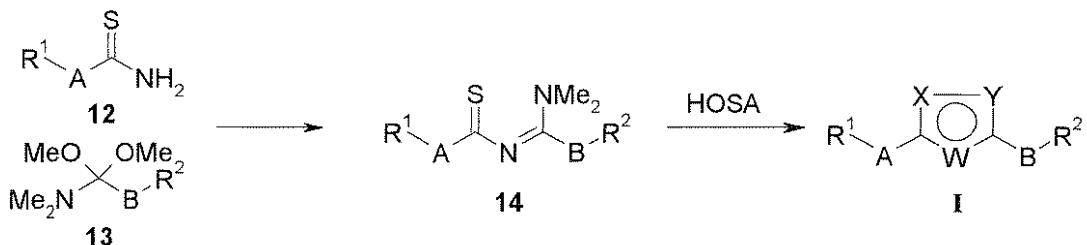
【0061】

式(I) (式中、XはNであり、YはNであり、そしてWはSである)の化合物はまた、適当な溶媒 (例えば、トルエンまたはアセトニトリル) 中で、ローソン(Lawesson)試薬と一緒に加熱することによって、式11の化合物から製造し得る (D. Alkerらによる, J. Med. Chem., 1989, 32, 2381-2388)。式(I) (式中、XはSであり、YはNであり、そしてWはNである)の化合物は、式12の化合物 (反応式4) (これは、商業的に入手可能である) から得ることができ、あるいは、標準的な条件下で対応するカルボニル化合物およびローソン試薬から容易に製造し得る。式12の化合物を、適当な溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、約20度で式13の化合物を用いて処理することにより、式14の化合物を得る。式13の化合物は、対応するジメチルアミドをメールワイン(Meerwein)試薬を用いて処理することによって得ることができる (詳細は、M. Brownによる, 米国特許3,092,637号を参照)。次いで、式14の化合物は、適当な溶媒 (例えば、メタノール) 中、塩基 (例えば、ピリジン) の存在下で、ヒドロキシリルアミン-O-スルホン酸を用いて環化する (更なる詳細は、A. MacLeodらによる, J. Med. Chem., 1990, 33, 2052を参

照)。

【化13】

反応式4



【0062】

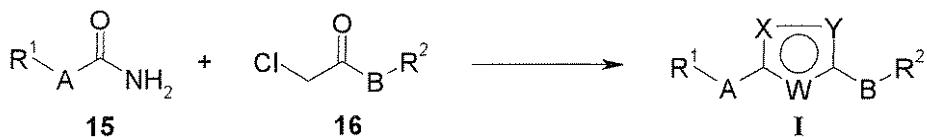
式(I) (式中、XはNであり、YはSであり、そしてWはNである)の位置異性体誘導体は、反応体の官能性を逆転させることによって(その結果、R¹フラグメントはアセタール部分を含み、そして該R²フラグメントはチオカルボニルを含む)、同様な様式で製造し得る。

【0063】

式(I) (式中、WはOであり、XはNであり、そしてYはCHである)の化合物は、式15の化合物(反応式5)から製造し得る。式15の化合物は、商業的に入手可能であるか、あるいは公知の技術を用いて製造する。式16のクロリドは、商業的に入手可能であるか、あるいは標準的な条件を用いて対応するケトンをクロロ化する(例えば、ケトンのメタノール溶液に塩素ガスをバブルする)ことによって、容易に得ることができる(更なる詳細は、R. Gallucci & R. Goingによる、J. Org. Chem., 1981, 46, 2532を参照)。式15の化合物を適当な溶媒(例えば、トルエン)中、例えば約100°で加熱しながら、式16のクロリドと混合することにより、式(I)の化合物を得る(更なる情報は、A. Hassnerらによる、Tetrahedron, 1989, 45, 6249を参照)。式(I) (式中、WはOであり、XはCHであり、そしてYはNである)の化合物は、該反応体の官能性を逆転させることによって(その結果、R¹フラグメントはハロケトン部分を含み、そして該R²フラグメントはC(O)NH₂を含む)、同様な様式で得ることができる。

【化14】

反応式5



【0064】

別法として、式(I) (式中、XはSであり、WはNであり、そしてYはCHである)の化合物はまた、式16の化合物から得ることもできる。式15の化合物を五硫化リンと一緒に加熱し、式16の化合物を加え、続いて更に加熱することにより、式(I)の化合物を得る(更なる詳細は、R. Kurkij & E. Brownによる、J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 5778を参照)。得ることができる位置異性体の化合物(式中、XはCHであり、WはNであり、そしてYはSである)は、反応体の官能性を逆転させることによって(その結果、R¹フラグメントはハロケトン部分を含み、そしてR²フラグメントはC(O)NH₂を含む)、同様な様式で得ることができる。

【0065】

式I (式中、WはNであり、XはOであり、そしてYはCHである)の化合物は、反応式5について概説するのと同様な条件下で、式15および式17の化合物(反応式6)から得ることができる。式I (式中、WはSであり、XはNであり、そしてYはCHである)の化合物はまた、上記の五硫化リンに関する条件を用いて、式15および式17の化合

10

20

30

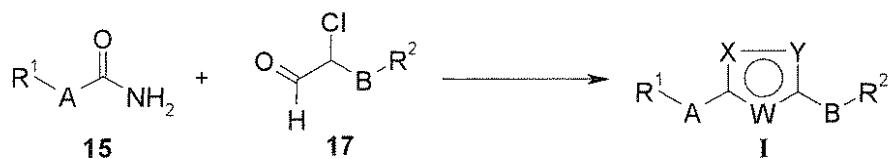
40

50

物からも製造し得る。

【化15】

反応式6



10

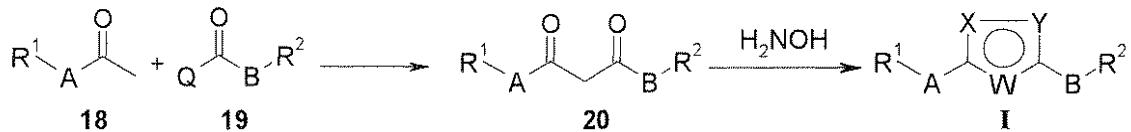
【0066】

式(I) (式中、XはOであり、YはNであり、そしてWはCHである; XはNであり、YはOであり、そしてWはCHである)の化合物は、式20の化合物(反応式7)から得ることができる。式18の化合物の、式19(式中、Qはアルコキシドまたはクロリドである)の化合物を用いるアシル化は、標準的な条件下で(例えば、適当な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中、通常低温で、適当な塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミドまたはエトキシカリウム)を用いる、ケトン18の脱プロトン化)、生じ得る。式20の化合物を、高温で(例えば、75)適当な溶媒(例えば、エタノール)中、ヒドロキルアミンを用いて処理することにより、イソオキサゾールの両方の位置異性体の混合物である、式(I)の化合物を得る。標準的な分離技術(例えば、シリカゲルクロマトグラフィー精製)を用いて、個々の異性体を単離し得る(更なる詳細は、M. Rowleyらによる, J. Med. Chem., 1997, 40, 2374を参照)。

20

【化16】

反応式7



30

【0067】

式(I) (式中、XはSであり、YはNであり、そしてWはCHである)の化合物は、式(I) (式中、XはOであり、YはNであり、そしてWはCHである)の化合物を、適当な溶媒(例えば、エタノール)中、酸化白金を用いて水素化し、続いて五硫化リンと一緒に加熱することによって得ることができて、式(I) (式中、XはSであり、YはNであり、そしてWはCHである)の化合物を得ることができる(更なる詳細は、G. Wiegandらによる, J. Med. Chem., 1971, 14, 1015を参照)。位置異性体(ここで、XはNであり、YはSであり、そしてWはCHである)の製造の詳細はまた、G. Wiegandによる上記を参照。

40

【0068】

式(I) (式中、XはNであり、YはNであり、そしてWはCHである)の化合物は、式20の化合物から得ることができる。式20の化合物を、適当な溶媒(例えば、メタノール)中でヒドラジンを用いて処理することにより、式(I) (式中、XはNであり、YはNであり、そしてWはCHである)の化合物を得る(このプロセスは、更にR. Bakerらによる, J. Med. Chem., 1997, 40, 2374によって例示されている)。

【0069】

式(I) (式中、XはCHであり、YはNであり、そしてWはNである)の化合物は、反応式8に記載する通りに製造し得る。式23のプロミドは、商業的に入手可能であるか、あるいは例えばケトンの水溶液をBr₂およびHBrを用いて処理することによって、対応するケトンから製造し得る(J. Y. Beckerらによる, Tetrahedron Lett., 2001, 42,

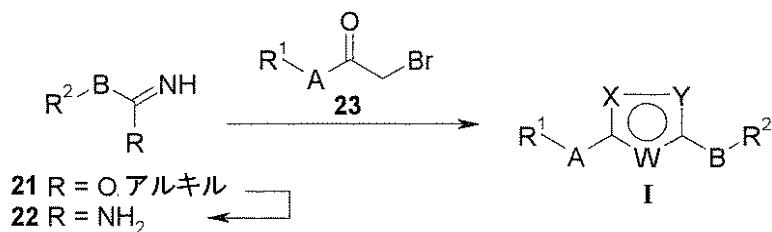
50

1571によって記載する)。式22のアミジンは、例えば式21の対応するアルキルイミデートを適当な溶媒(例えば、エタノール)中でアンモニアを用いて処理することによる、公知の方法によって製造し得る(D. A. Pearsonらによる, J. Med. Chem., 1996, 39, 1372によって詳述する)。式21のイミデートは、逆に、例えば対応するニトリルを、適当な溶媒(例えば、メタノール)中でHClを用いて処理することによって生成し得る(更なる詳細は、J. P. Lokensgardらによる, J. Org. Chem., 1985, 50, 5609を参照)。式22のアミジンを、適当な溶媒(例えば、DMF)中で式23のプロミドと反応させることにより、式(I)の化合物を得る(N. J. Livertonらによる, J. Med. Chem., 1999, 42, 2180によって例示されている)。

【化17】

10

反応式8



20

【0070】

位置異性体の化合物(式中、XはNであり、YはCHであり、そしてWはNである)は、反応体の官能性を逆転させることによって(その結果、R¹フラグメントはアミジン部分を含み、そしてR²フラグメントはプロミドを含む)、同様な様式で得ることができる。

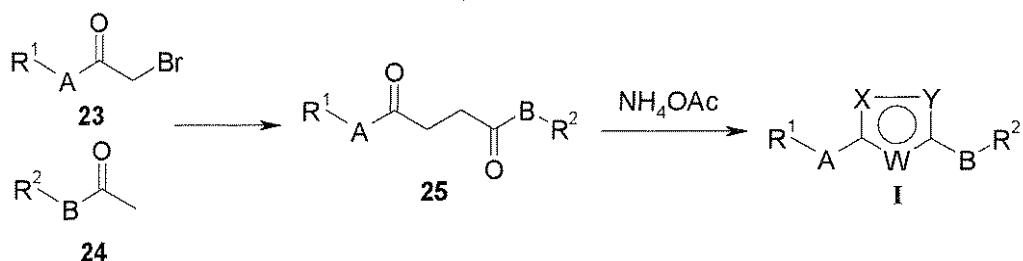
【0071】

式(I)(式中、XはCHであり、YはCHであり、そしてWはNである)の化合物は、反応式9中に例示する通り製造し得る。式25のジケトンは、例えば式24のケトン(これは、商業的に入手可能であるか、あるいは公知の技術を用いて容易に製造する)を、適当な溶媒(例えば、ベンゼン)中、適当な触媒を用いて式23のプロミドと縮合させることによって、容易に入手し得る。例示的な例は、O. G. Kulinkovichらによる, Synthesis, 2000, 9, 1259によって記載されている。パール-クノール(Paal-Knor)反応を用いて、式25のジケトンは、例えば適当な溶媒(例えば、エタノール)中、高温で、炭酸アンモニウムを用いて処理して(更なる詳細は、R. A. Jonesらによる, Tetrahedron, 1996, 52, 8707を参照)、式(I)の化合物を得ることができる。

【化18】

30

反応式9



40

【0072】

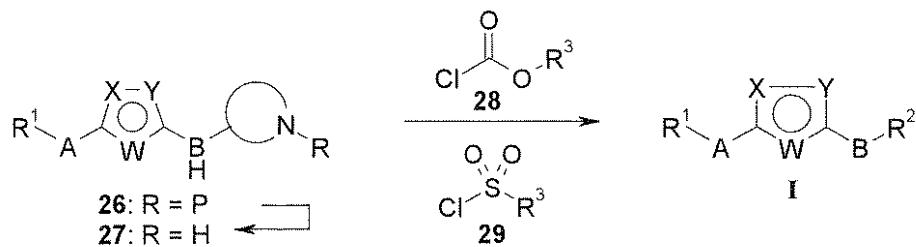
式(I)(式中、R²は、カルバメート基またはスルホンアミド基のいずれかを含む)の化合物は、反応式10中に記載する通り製造し得る。式26(式中、Pは適当な保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル(Boc)である)の化合物は、上記の反応式1-9中に概説する通り製造し得る。該保護基は、第1に適当な条件下で除去して、式2

50

7の化合物を得る。Boc基の場合には、このものは、式26の化合物を、適当な溶媒(例えば、CH₂Cl₂)中で、適当な酸(例えば、トリフルオロ酢酸)を用いて処理することによって達成し得る。式27の化合物を、適当な溶媒(例えば、CH₂Cl₂)中、適当な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、式28のクロロホルメート(これは、通常商業的に入手可能であるか、あるいは容易に製造し得る)を用いて処理することにより、式(I)の化合物を得る。同様に、式27の化合物は、適当な溶媒(例えば、CH₂Cl₂)中、適当な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、式29のスルホニルクロリド(これは、通常商業的に入手可能であるか、あるいは容易に製造し得る)と反応させて、式(I)の化合物を得ることができる。式(I)(式中、R²はウレア部分を含む)の化合物は、式13の化合物を式O=C=N-R⁴のイソシアネートと反応させることによって製造し得る。式(I)(式中、R²は、ヘテロアリール基で置換された4-~7-員ヘテロサイクリルである)の化合物は、アミン27を、Pd(0)触媒下、適当なリガンドおよび塩基の存在下で、適当なヘテロアリールクロリドまたはブロミドと反応させることによって製造し得る(Urgaonkar, S.; Hu, J.-H.; Verkade, J. G.による, J. Org. Chem. 2003, 68, 8416-8423)。

【化19】

反応式10



【0073】

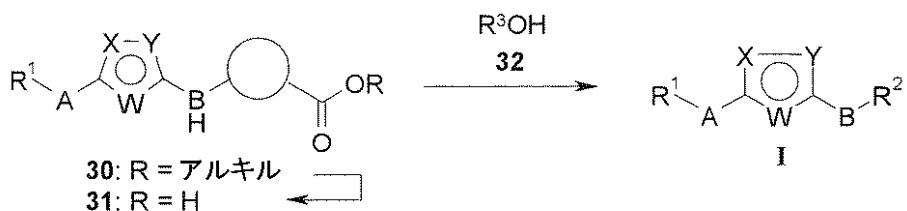
式(I)(式中、R²はアミド基を含む)の化合物は、式27の化合物と、適当な酸(R³COOH)またはその活性化誘導体とから、アミド結合生成反応において、製造し得る。

【0074】

式(I)(式中、R²はエステル基を含む)の化合物は、反応式11中に例示する通り製造し得る。式30(式中、Rはアルキル基(例えば、メチル基)である)の化合物は、反応式1~9中に記載する方法を用いて製造し得る。該アルキル基は第1に適当な条件下で除去して、式31の化合物を得る。例えば、RがMeである場合には、式30の化合物は、適当な溶媒(例えば、水-メタノール)中、適当なアルカリ(例えば、LiOH)の存在下で加水分解し得る。次いで、式31の酸は、式32のアルコール(これは、商業的に入手可能であるか、あるいは公知の技術を用いて製造し得る)と縮合する。該縮合は、例えば式31の化合物を、塩化チオニルの存在下で式32のアルコールを用いて処理することによって達成して、式(I)の化合物を得ることができる。

【化20】

反応式11



10

20

30

40

50

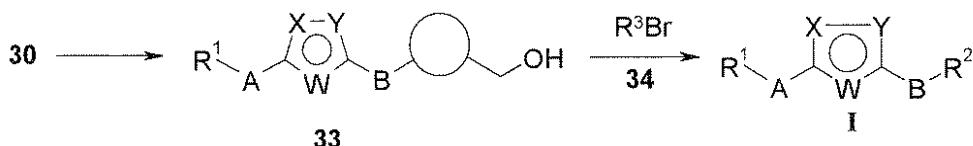
【0075】

式(I) (式中、R³はエーテル基である)の化合物はまた、反応式12中に例示する通り、式30の化合物から製造し得る。式30の化合物は、適当な溶媒(例えば、C₆H₆、C₁₂)中、適当な還元剤(例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム)の作用によって、対応するアルコール33に変換することができ、次いで、第1に適当な溶媒(例えば、THF)中、適当な塩基(例えば、水素化ナトリウム)を用いて処理して、続いて適当なアルキル化剤(例えば、式34のアルキルハライド)を用いて処理して、式(I)の化合物を得ることができる。

【化21】

反応式12

10



【0076】

式(I) (式中、BはNR⁵基を含み、ここで、R⁵は水素である)の化合物は更に、アシル化、スルホニル化、および還元的アミノ化のそれぞれについて当該分野の当業者にとって知られる標準的な技術を用いて、式(I) (式中、R⁵はC(O)R⁷、S(O)₂R⁸、または場合により置換されたC₁~₄アルキル基である)の化合物に変換し得る。

20

【0077】

式(I) (式中、R¹は、場合によりCNで置換されたピリジルである)の化合物は、ライサート(Reissert)反応によって、対応する無置換ピリジンから製造し得る(Fife, W. K.による, J. Org. Chem. 1983, 48, 1375-1377)。同様な反応を用いて、R¹が場合によりハロゲンで置換されたピリジルである化合物を製造し得る(Walters, M. A.; Shay, J. J.による, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7575-7578)。R¹が場合によりハロゲンで置換された化合物は、遷移金属触媒のクロス-カップリング反応によって、対応する化合物(ここで、R¹は、場合によりC₁~₄アルキルで置換されたピリジルである)に変換し得る(Furstner, A.らによる, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863)。

30

【0078】

他の式(I)の化合物は、上記の方法と同様な方法、またはそれ自体知られる方法によって製造し得る。

【0079】

式(I)の化合物の製造に関する更なる詳細は、実施例中に記載する。

【0080】

式(I)の化合物は、単独で、または式(I)の化合物の少なくとも2(例えば、5~1,000(10~100がより好ましい)の化合物)を含有する化合物ライブラリとして製造し得る。化合物ライブラリは、当該分野の当業者にとって知られる方法を用いて、コンビナトリアルな「スプリット・アンド・ミックス(split and mix)」方法、またはマルチプル・パラレル製造法(液相または固相の化学のいずれかを使用する)によって、製造し得る。

40

【0081】

式(I)の化合物の製造の間、中間体の化合物における不安定な官能基(例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、およびアミノ基)は保護され得る。該保護基は、式(I)の化合物の製造におけるいずれかの段階で除去し得て、あるいは式(I)の最終化合物中に存在し得る。様々な不安定な官能基を保護し得る方法、および得られる保護された誘導体を切断する方法の包括的な記載は、例えばProtective Groups in Organic Chemistry, T. W. Greene、およびP. G. M. Wutsによる、(1991) Wiley-Interscience, New York, 2版中に示されている。

50

【0082】

上で定義するいづれかの新規な中間体はまた、本発明の範囲内に含まれる。

【0083】

上記する通り、式(I)の化合物は、GPR116作動薬として(例えば、肥満症および糖尿病の治療および/または予防のため)有用である。該使用において、式(I)の化合物は通常、医薬組成物の形態で投与する。

【0084】

本発明はまた、医薬としての使用のための、式(I)の化合物(但し書きc)~e)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩をも提供する。

10

【0085】

本発明はまた、医薬的に許容し得る担体と組み合わせた、式(I)の化合物(但し書きc)~e)の化合物を含む)を含有する医薬組成物をも提供する。

【0086】

該組成物は、医薬的に許容し得る担体、および非毒性の治療学的に有効な量の式(I)の化合物(但し書きc)~e)の化合物を含む)またはそれらの医薬的に許容し得る塩を含む、ことが好ましい。

【0087】

その上、本発明はまた、医薬的に許容し得る担体、および非毒性の治療学的に有効な量の式(I)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)またはそれらの医薬的に許容し得る塩を含有する、GPR116を調節することによる疾患の処置のための、満腹の制御因子としての(例えば、肥満症および糖尿病の予防学的なまたは治療学的な処置を得る)、医薬組成物を提供する。

20

【0088】

該医薬組成物は、場合により他の治療学的な活性成分またはアジュバントを含み得る。いづれかの場合において最も適当な経路は、宿主、並びに活性成分を投与する病気の性質および激しさに依存するが、該組成物は、経口、直腸、局所、および非経口(例えば、皮下、筋肉内、および静脈内を含む)投与に適当な組成物を含む。該医薬組成物は、1回投与形態で容易に供し、そして製薬の分野においてよく知られるいづれかの方法によって製造することができる。

30

【0089】

実際に、式(I)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩は、通常の医薬的な配合技術に従って、医薬的な担体と密に混合して、活性成分として組み合わせることができる。該担体は、投与(例えば、経口または非経口(静脈内を含む))に所望される製剤の形態に依存して広範囲な形態をとり得る。

【0090】

従って、該医薬組成物は、経口投与に適当な別個の単位(例えば、カプセル剤、サッシエ、または錠剤)(各々は、予め決めた量の活性成分を含有する)として、供することができる。更に、該組成物は、散剤、顆粒剤、液剤、水性液体中の懸濁剤、非水性液体、油中水滴型乳剤、水中油滴型乳剤として、供し得る。上記の通常の投与形態に加えて、式(I)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩はまた、徐放性の方法および/または運搬デバイスによって投与し得る。該組成物は、いづれかの製薬の方法によって製造し得る。通常、該方法は、活性成分を、1個以上の必要な成分を構成する担体と一緒にする工程を含む。通常、該組成物は、活性成分を、液体担体もしくは微細化した固体の担体、またはその両方と均一におよび密に混合することによって製造する。次いで、該生成物は容易に成型して、所望する提供物とし得る。

40

【0091】

式(I)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩はまた、1個以上の他の治療学的に活性な化合物と組み合わせて、医薬組成物中に含有し得る。

【0092】

50

使用する医薬的な担体は例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体の担体の例としては、ラクトース、テラアルバ(terra alba)、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸を含む。液体担体の例としては、糖シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、および水を挙げられる。気体の担体の例としては、二酸化炭素および窒素を含む。

【0093】

経口投与形態のための組成物を製造する際に、いずれかの通常の医薬的な媒質を使用し得る。例えば、水、グリコール、油、アルコール、芳香剤、保存剤、着色剤などを使用して、経口液体製剤(例えば、懸濁剤、エリキシル剤、および液剤)を得ることができる；一方、担体(例えば、デンプン、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造顆剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤など)を使用して、経口固体の製剤(例えば、散剤、カプセル剤、および錠剤)を得ることができる。それらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセル剤が好ましい経口投与単位(固体の医薬的な担体を使用する)である。場合により、錠剤は、標準的な水性または非水性の技術によってコーティングし得る。

【0094】

本発明の組成物を含有する錠剤は、場合により1個以上の補助的な成分またはアジュvantと一緒に、圧縮または成型することによって製造し得る。圧縮錠剤は、適当な機械中で、流動性形態(例えば、粉末または顆粒)の活性成分を圧縮し、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈物、界面活性剤または分散剤と混合することによって製造し得る。成型錠剤は、適当な機械中で不活性な液体希釈物を用いて湿らせた粉末状化合物の混合物を成型することによって製造し得る。各錠剤は、活性成分の約0.05mg～約5gを含むことが好ましく、そして各サッシェまたはカプセル剤は、活性成分の約0.05mg～約5gを含有することが好ましい。

【0095】

例えば、ヒトへの経口投与を意図する製剤は、活性薬物の約0.5mg～約5gを含み得て、これは、適当なおよび便利な量(組成物の全体の約5～約95%まで変わり得る)の担体物質と一緒に配合する。1回投与形態は通常、活性成分を約1mg～約2gの間(典型的には、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mg)で含む。

【0096】

非経口投与に適当な本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の液剤または懸濁剤として製造し得る。適当な界面活性剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース)をも含み得る。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のそれらの混合物中で製造し得る。更に、保存剤を、微生物の有害な増殖を防止するために含有し得る。

【0097】

注射使用に適当な本発明の医薬組成物は、滅菌の水性液剤または分散剤を含む。その上、該組成物は、該滅菌注射可能な液剤または分散剤の即座の調製のための滅菌散剤の形態であり得る。全ての場合に、最終的な注射可能な形態は滅菌でなければならず、そしてシリンジ可能性(syringability)の容易さのために有効に流動的でなければいけない。該医薬組成物は、製造および保存の条件下で安定でなければならず；従って、このものは、微生物(例えば、細菌および真菌)の混入作用から保護されることが好ましい。該担体は、溶媒、または分散媒質(例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール)、植物油、およびそれらの適当な混合物を含有する)であり得る。

【0098】

本発明の医薬組成物は、局所使用に適当な形態(例えば、エアロゾル剤、クリーム剤、軟膏、ローション剤、ダスティング用散剤(dusting powder)など)であり得る。更に、該組成物は、経皮デバイスで使用するのに適当な形態であり得る。これらの製剤は、通常の加工処理方法によって、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を用いて、製

10

20

30

40

50

造し得る。例えば、クリーム剤または軟膏は、親水性物質および水を、約 5 重量 % ~ 約 10 重量 % の化合物と一緒に混合することによって、所望するちょう度 (consistency) を有するクリーム剤または軟膏を得る。

【 0 0 9 9 】

本発明の医薬組成物は、直腸投与に適当な形態で（担体は固体である）あり得る。該化合物は 1 回投与坐剤を形成することが好ましい。適当な担体は、ココアバターおよび当該分野において通常使用される他の物質を含む。該坐剤は、第 1 に該組成物を軟化または融解した担体と一緒に混合し、続いて冷蔵しおよび型に成型することによって、容易に得ることができる。

【 0 1 0 0 】

上記の担体成分に加えて、上記の医薬製剤は、適宜、1 個以上の別の担体成分（例えば、希釈剤、緩衝剤、芳香剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、保存剤（例えば、抗酸化剤を含む）など）を含み得る。その上、他のアジュバントは、該製剤を、目的のレシピエントの血液と等張となるように含み得る。式（I）の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含有する組成物はまた、粉末または液体濃縮の形態で製造し得る。

【 0 1 0 1 】

通常、1 日当たり体重の 0.01 mg / kg ~ 約 150 mg / kg の次数の用量レベルが上記の疾患の処置において有用であり、あるいは、1 日当たり患者当たり、約 0.5 mg ~ 約 7 g である。例えば、肥満症は、1 日当たり体重のキログラム当たり化合物の約 0.01 ~ 50 mg、あるいは 1 日当たり患者当たり、約 0.5 mg ~ 約 3.5 g の投与によって有効に処置し得る。

【 0 1 0 2 】

しかしながら、いずれかの患者にとっての特有の用量レベルは、様々な因子（例えば、年齢、体重、通常の健康、性別、食事、投与の時間、投与の経路、排泄の割合、薬物の組み合わせ、および治療を受ける疾患の激しさを含む）に依存する、と理解される。

【 0 1 0 3 】

式（I）の化合物（但し書き a) ~ e) の化合物を含む）は、G P R 1 1 6 が役割を果たしている疾患または病気の処置において使用し得る。

【 0 1 0 4 】

従って、本発明はまた、G P R 1 1 6 が役割を果たしている疾患または病気の処置方法をも提供し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式（I）の化合物（但し書き a) ~ e) の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

【 0 1 0 5 】

G P R 1 1 6 が役割を果たしている疾患または病気は、肥満症および糖尿病を含む。本出願の内容において、肥満症の処置は、疾患もしくは病気、例えば肥満症、および過剰な食物摂取に関係する他の摂食障害（例えば、食欲および体重の減少、体重の減少の保持、およびリバウンドの予防による）、糖尿病（1型および2型の糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、糖尿病合併症（例えば、神経障害、腎障害、網膜症、白内障、循環器系合併症、および異脂肪血症を含む）の処置を包含することを意図する。経口摂取した脂肪に対して異常な感受性を有する患者の処置は、機能的な消化不良を引き起こす。

【 0 1 0 6 】

本発明はまた満腹の制御方法をも提供し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式（I）の化合物（但し書き a) ~ e) の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

【 0 1 0 7 】

本発明はまた肥満症の処置方法をも提供し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式（I）の化合物（但し書き a) ~ e) の化合物を含む）またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

【 0 1 0 8 】

本発明はまた、糖尿病（例えば、1型および2型の糖尿病を含む）の処置方法をも提供

10

20

30

40

50

し、該方法は、処置が必要な被験者に、有効な量の式(Ⅰ)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩を投与する工程を含む。

【0109】

本発明はまた、上で定義する疾患の処置において使用するための、式(Ⅰ)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩を提供する。

【0110】

本発明はまた、上で定義する病気の処置のための医薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩の使用を提供する。

【0111】

本発明の方法において、用語「処置」とは、治療学的な処置および予防学的な処置の両方を含む。

10

【0112】

式(Ⅰ)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)またはその医薬的に許容し得る塩は、単独で、または1個以上の他の治療学的に活性な化合物と組み合わせて投与し得る。他の治療学的に活性な化合物は、式(Ⅰ)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)の場合と同じ疾患もしくは病気、または異なる疾患もしくは病気の処置のためのものであり得る。該治療学的に活性な化合物は、同時に、連続的に、または別個に投与し得る。

【0113】

式(Ⅰ)の化合物(但し書きa)~e)の化合物を含む)は、肥満症および/または糖尿病の処置のための他の活性化合物、例えば、インスリンおよびインスリンアナログ、胃リバーゼインヒビター、膵臓リバーゼインヒビター、スルホニルウレアおよびアナログ、ビグアナイド、2作動薬、グリタゾン(glitazon)、PPAR-作動薬、混合型PPA R-/作動薬、PXR作動薬、脂肪酸酸化インヒビター、-グルコシダーゼ、-作動薬、ホスホジエステラーゼインヒビター、脂質低下剤、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、抗肥満症剤(例えば、膵臓リバーゼインヒビター、MCH-1拮抗薬、およびCB-1拮抗薬(または、逆作動薬)、アミリン拮抗薬、リポキシゲナーゼインヒビター、ソモスタチン(somatostatin)アナログ、グルコキナーゼ活性化剤、グルカゴン拮抗薬、インスリンシグナル伝達作動薬、PTP1Bインヒビター、糖新生インヒビター、抗脂肪分解(antilipolytic)剤、GSKインヒビター、ガラニン受容体作動薬、食欲低下薬、CCK受容体作動薬、レプチン、セロトニン作動性/ドーパミン作動性の抗肥満症剤、CRF拮抗薬、CRF結合タンパク質、甲状腺類似化合物、アルドース還元酵素インヒビター、グルココルチコイド受容体拮抗薬、NHE-1インヒビター、またはソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、と一緒に投与し得る。

20

【0114】

GPR116作動薬および少なくとも1つの他の抗肥満症剤の投与を含有する併用療法は、本発明の更なる態様である。

【0115】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)における肥満症の処置方法をも提供し、該方法は、処置が必要な哺乳動物に、有効な量のGPR116作動薬および別の他の抗肥満症剤を投与することを含む。

30

【0116】

本発明はまた、GPR116作動薬、および肥満症の処置のための別の抗肥満症剤の使用をも提供する。

【0117】

本発明はまた、肥満症の処置のための、別の抗肥満症剤と組み合わせて使用するための製薬の製造における、GPR116作動薬の使用をも提供する。

40

【0118】

該GPR116作動薬および他の抗肥満症剤は、同時投与するか、あるいは連続してま

50

たは別々に投与することができる。

【0119】

同時投与は、G P R 1 1 6 作動薬および他の抗肥満症剤の両方を含む製剤の投与、または各剤の異なる製剤の同時または別個の投与を含む。G P R 1 1 6 作動薬および他の肥満症剤の薬理学的なプロファイルが許容される場合には、該2個の剤の同時投与が好ましい。

【0120】

本発明はまた、肥満症の処置のための製薬の製造における、G P R 1 1 6 作動薬および別の抗肥満症剤の使用をも提供する。

【0121】

本発明はまた、G P R 1 1 6 作動薬および別の抗肥満症剤、並びに医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物をも提供する。本発明はまた、上記の方法における該組成物の使用をも包含する。

【0122】

本発明の本態様に記載する併用療法で使用し得るG P R 1 1 6 作動薬としては、本明細書中に記載する化合物、並びにW004/065380およびW004/076413中に開示されている化合物をも含む。

【0123】

G P R 1 1 6 作動薬は、中心的に作用する抗肥満症剤と組み合わせて使用し、ここで、該組み合わせは、2個の中心的に作用する抗肥満症剤を組み合わせて投与する場合に生じ得る副作用の危険を回避し得る。

【0124】

本発明の態様に記載する併用療法において使用するための他の抗肥満症剤は、C B - 1 モジュレーター（例えば、C B - 1 捩抗薬または逆作動薬）であることが好ましい。C B - 1 モジュレーターの例としては、S R 1 4 1 7 1 6（リモナバント（rimonabant））およびS L V - 3 1 9 ((4S)-(-)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド）；並びに、EP576357、EP656354、WO 03/018060、WO 03/020217、WO 03/020314、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027076、WO 03/040105、WO 03/051850、WO 03/051851、WO 03/053431、WO 03/063781、WO 03/075660、WO 03/077847、WO 03/078413、WO 03/082190、WO 03/082191、WO 03/082833、WO 03/084930、WO 03/084943、WO 03/086288、WO 03/087037、WO 03/088968、WO 04/012671、WO 04/013120、WO 04/026301、WO 04/029204、WO 04/034968、WO 04/035566、WO 04/037823、WO 04/052864、WO 04/058145、WO 04/058255、WO 04/060870、WO 04/060888、WO 04/069837、WO 04/069837、WO 04/072076、WO 04/072077、WO 04/078261およびWO 04/108728、並びにそれらの中にも開示されている引用文献、中に開示する化合物を含む。

【0125】

G P R 1 1 6 が役割を果たしていると示唆されている他の疾患または病気は、WO 00/50562および米国特許第6,468,756号中に記載するものを含み、例えば、循環器疾患、高血圧症、呼吸器疾患、妊娠異常症、消化器系疾患、免疫疾患、筋骨格障害、うつ病、恐怖症、不安症、気分障害、およびアルツハイマー疾患を含む。

【0126】

全ての刊行物（これは、本明細書中に引用する特許および特許出願を含むが、これらに限定されるものではない）は、各々の個々の刊行物を参照することによって本明細書中に完全に包含されると具体的におよび個別に示すように、引用によって本明細書中に包含する。

【0127】

本発明は、以下の実施例を引用することによって記載するが、該実施例は例示の目的のためのものであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈するものではない。

【0128】

10

20

30

40

50

実施例

物質および方法

カラムクロマトグラフィーは、特に断らない限り、SiO₂ (40~63 メッシュ) を用いて行なった。

【0129】

LCMSデータは、以下の通りに得た； Atlantis 3 μC₁₈ カラム (2.1 × 30.0 mm、流速 = 0.85 mL/分) (0.1% HCO₂Hを含有するH₂O-MeCN溶液を用いて6分間かけて溶出する；UV検出は220 nmとする)。勾配情報：0.0~0.3分、100% H₂O；0.3~4.25分、10% H₂O-90% CH₃CNまで勾配をなす；4.25分~4.4分、100% CH₃CNまで勾配をなす；4.4~4.9分、100% MeCNで保持する；4.9~6.0分、100% H₂Oまで勾配をなす。該マススペクトルは、正イオン (ES⁺) または負イオン (ES⁻) モードのいずれかでのエレクトロスプレーイオン化源を用いて得た。大気圧イオン化 (APCI) スペルトルは、Finnigan Mat SSQ 7000C装置を用いて得た。

【0130】

¹H nmrスペクトルは、Varian Mercury 400分光計 (400 MHzで操作する) を用いて記録した。化学シフト値は、テトラメチルシラン (δ = 0) に相対的な ppmとして報告する。

【0131】

HPLCは、Phenomenex (登録商標) 10 μC₁₈ カラム (210 × 21 mm) (H₂O-CH₃CN溶液を用いて、20 mL/分で溶出する；UV検出は220 nmとする) を用いて行なった。典型的な勾配：0~0.5分、10% CH₃CN-90% H₂O；0.5分~10分、90% CH₃CN-10% H₂Oまで勾配をなし、そして90% CH₃CN-10% H₂Oで5分間保持する；15分~16分、10% CH₃CN-90% H₂Oに戻す。

【0132】

以下の化合物の製造は、これまでに報告されている。

3-(2-シアノピリジン-4-イル)プロピルアセテート：P. L. Ornsteinらによる，J. Med. Chem., 1991, 34, 90-97；

(N-ヒドロキシカルバミイミドイルメチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル：WO03/082861；

N-ヒドロキシソニコチニアミジン、およびN-ヒドロキシニコチニアミジン：A. R. Martinらによる，J. Med. Chem., 2001, 44, 1560-1563；

N-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-アセトアミジン、およびN-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イルアセトアミジン：WO 01/047901；

4-メルカプトピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：米国特許第5,317,025号；

4-ペンチルシクロヘキサンカルボニトリル：J. C. LiangおよびJ. O. Crossによる，Mol. Cryst. Liq. Cryst., 1986, 133, 235-244；

3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル：EP647635；

4-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：WO 04/013137。

【0133】

略語および頭字語：

Acは、アセチル；Bocは、tert-ブトキシカルボニル；t-Buは、tert-ブチル；CDIは、1,1'-カルボニルジイミダゾール；dbaは、ジベンジリデンアセトン；DMFは、N,N-ジメチルホルムアミド；Etは、エチル；HPLCは、高速液体クロマトグラフィー；IHは、イソヘキサン；LDAは、リチウムジイソプロピルアミド；MCPBAは、3-クロロ過安息香酸；Meは、メチル；PDCは、ニクロム酸ピ

10

20

30

40

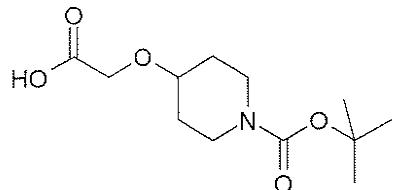
50

リジニウム；R P - H P L C は、逆相高速液体クロマトグラフィー；R T は、保持時間；r t は、室温；T F A は、トリフルオロ酢酸；T H F は、テトラヒドロフラン；T M S は、トリメチルシリル、である。

【0134】

製造例1：4 - カルボキシメトキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【化22】



10

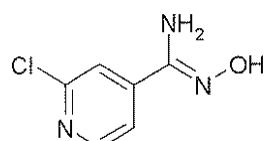
水素化ナトリウム（油中60%分散液、506mg、14.9mmol）を、無水T H F（20mL）中の4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチル（1.0g、5mmol）の搅拌溶液に、r t で数回に分けて加えた。15分後に、プロモ酢酸（1.38g、9.94mmol）を導入し、そして搅拌を5時間続けた。更なるプロモ酢酸（5mmol）および水素化ナトリウム（5mmol）を加え、そして搅拌を24時間続けた。該反応液を水（2mL）を用いてクエンチし、そしてE t O A c（20mL）を用いて希釈し、このものを飽和N a H C O₃水溶液（20mL）を用いて洗浄した。希H C l を用いて、該水相をp H 2 にまで酸性とし、そして該沈降物をE t O A c（50mL）中に抽出した。該有機相を乾燥し（M g S O₄）、蒸発させ、そして該残渣をフラッショクロマトグラフィー（I H - E t O A c 中の5% A c O H、7 : 3 ~ 1 : 1 を使用）によって精製して、標題の酸を得た。R T = 2.89分；m/z (ES⁺) = 260.3 [M+H]⁺。

20

【0135】

製造例2：2 - クロロ - N - ヒドロキシイソニコチニンアミジン

【化23】



30

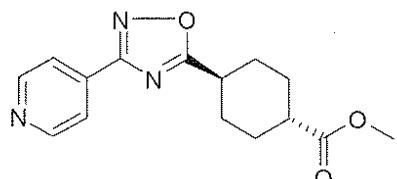
水（10mL）中の炭酸ナトリウム（382mg、3.61mmol）および水酸化アンモニウム塩酸塩（502mg、7.22mmol）の溶液を、2 - クロロ - 4 - シアノピリジン（1.0g、7.22mmol）に加え、そして該混合物を80まで加熱した。次いで、十分な量のエタノール（10mL）を加えて、均一な溶液を得た。18時間後に、該溶液を冷却し、そして該エタノールを真空中で除去した。該固体の沈殿物をろ過によって集めて、エタノールおよびC H₂ C l₂ を用いて洗浄し、次いで乾燥することにより、標題化合物を得た。R T = 0.86分；m/z (ES⁺) = 172.1 [M+H]⁺。

40

【0136】

製造例3：トランス - 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - イル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

【化24】



トルエン（30mL）中のシクロヘキサン - 1,4 - ジカルボン酸モノメチルエステル

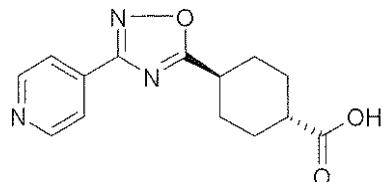
50

(1.053 g、5.66 mmol) およびトリエチルアミン (800 μ L、5.66 mmol) 中の溶液を 0 $^{\circ}$ C まで冷却し、そしてクロロギ酸イソブチル (735 μ L、5.66 mmol) を数回に分けて導入した。該混合物を r.t. で 30 分間攪拌し、その後に、活性化した粉末状の 3 モレキュラーシーブ (5 g) および N-ヒドロキシソニコチニアミジン (705 mg、5.14 mmol) を加えた。該混合物を 18 時間加熱還流し、冷却し、そしてセライトを用いてろ過した。該溶媒を真空中で除去し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH-EtOAc、1:1 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.20 分; m/z (ES⁺) = 288.2 [M+H]⁺。

【0137】

製造例 4：トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【化25】

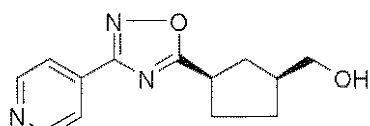


水 (0.5 mL) および水酸化リチウム (9.2 mg、0.22 mmol) を、THF (1.5 mL) 中の 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (製造例 3、30 mg、104 μ mol) の攪拌溶液に加えた。該混合物を 60 $^{\circ}$ C で 1.5 時間加熱し、冷却し、そして該 THF を真空中で除去した。水 (5 mL) を加え、該水溶液を EtOAc (5 mL) を用いて洗浄し、そして 1M HCl を用いて pH 4 にまで注意深く酸性とした。得られた沈降物を、3% MeOH/EtOAc (2 × 15 mL) 中に抽出し、そして該有機相を合わせて乾燥し (MgSO₄)、そして蒸発させて標題化合物を得た。RT = 2.74 分, m/z (ES⁺) = 274.2 [M+H]⁺。

【0138】

製造例 5：シス-[3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]メタノール

【化26】

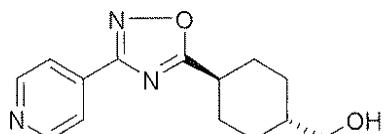


水素化ナトリウム (油中 60% 分散、100 mg、2.5 mmol) を、無水 THF (3 mL) 中の N-ヒドロキシソニコチニアミジン (344 mg、2.5 mmol) の溶液に加え、そして該混合物を 1 時間加熱還流した。シス-3-ヒドロキシメチルシクロペンタン-1-カルボン酸メチル (396 mg、2.5 mmol) を 1 回で加え、そして加熱を 18 時間続けた。冷却後に、該溶液をセライトを用いてろ過し、そして該ろ液を真空中で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH-EtOAc、1:1 ~ 0:1 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 2.59 分, m/z (ES⁺) = 246.1 [M+H]⁺。

【0139】

製造例 6：トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシルメタノール

【化27】

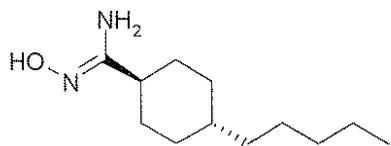


乾燥 CH_2Cl_2 (13 mL) 中のトランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (製造例3、200 mg、0.698 mmol) の溶液を -30 まで冷却し、そして水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中の1M溶液、1.59 mL、1.59 mmol) を数回に分けて導入した。30分後に、該反応液を2M HCl (6 mL) を用いてクエンチし、該混合物を rt まで昇温し、そして2M HCl (10 mL) および CH_2Cl_2 (10 mL) の間で分配した。該水相を2M NaOHを用いて中和し、次いで CH_2Cl_2 (4 × 20 mL) を用いて抽出した。該有機物を合わせて乾燥し (MgSO_4)、そして蒸発させて、標題化合物を得た。RT = 2.59分, m/z (ES⁺) = 260.2 [M+H]⁺。

【0140】

製造例7：トランス-N-ヒドロキシ-4-ペンチルシクロヘキシリアミジン

【化28】

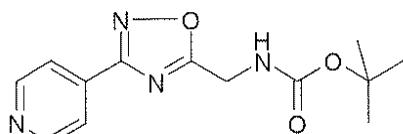


水 (15 mL) 中の炭酸カリウム (2.49 g、18 mmol) および $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2.50 g、36 mmol) の溶液を、トランス-4-ペンチルシクロヘキサンカルボニトリル (4.30 g、24 mmol) に加え、そして該混合物を 80 まで加熱した。次いで、十分な量のエタノール (約 45 mL) を加えて、均一な溶液を得た。10時間後に、該溶液を冷却し、水 (200 mL) を用いて希釈し、そして該固体物質をろ過によって集めた。該固体を EtOAc (150 mL) 中に溶解し、そして得られた溶液をブライン (50 mL) を用いて洗浄し、そして乾燥した (MgSO_4)。該溶媒を容量が 15 mL まで減少させ、そしてヘキサン (60 mL) を加えて標題化合物を沈降させ、このものをろ過によって集めた。RT = 2.86分, m/z (ES⁺) = 213.2 [M+H]⁺。

【0141】

製造例8：(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

【化29】



トルエン (30 mL) 中の *tert*-ブトキカルボニルアミノ酢酸 (1.0 g、5.71 mmol) およびトリエチルアミン (802 μ L、5.71 mmol) の溶液を 0 まで冷却し、そしてクロロギ酸イソブチル (740 μ L、5.71 mmol) を数回に分けて導入した。該反応混合物を 0 で 10 分間および rt で 30 分間攪拌し、その後に、N-ヒドロキシイソニコチニアミジン (652 mg、4.76 mmol) および粉末状の 3-モレキュラーシーブ (4 g) を加えた。12時間加熱還流後に、該反応液を冷却し、セライトを用いてろ過し、そして溶媒を真空中で除去した。該残渣を EtOAc (200 mL) 中に溶解し、そして水 (30 mL) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) を用いて洗浄し、次いで乾燥した (MgSO_4)。該溶媒を除去して、そして該残渣をフ

10

20

30

40

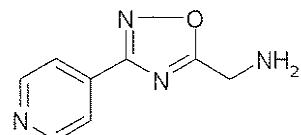
50

ツシュクロマトグラフィー (I H - E t O A c、2 : 3 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 2.97 分; m/z (ES⁺) = 277.1 [M+H]⁺。

【 0 1 4 2 】

製造例 9 : C - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) メチルアミン

【 化 3 0 】



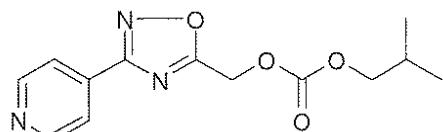
10

トリフルオロ酢酸 (6 . 5 m L) を、 C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 中の (3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) カルバミン酸 t e r t - プチルエステル (製造例 8 、 4 2 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l) の溶液に加え、そして該混合物を r t で 2 時間攪拌した。該溶媒を蒸発させ、そして該残渣を E t O A c (1 0 0 m L) 中に溶解した。飽和 N a ₂ C O ₃ 水溶液 (2 5 m L) を用いて洗浄後に、該水相を、 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂ (7 × 2 5 m L) を用いて再抽出し、そして該有機層を合わせて乾燥した (M g S O ₄) 。該溶媒を除去して、標題化合物を得た。RT = 0.25 分; m/z (ES⁺) = 177.1 [M+H]⁺。

【 0 1 4 3 】

製造例 1 0 : 3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチルカルボン酸イソブチルエステル

【 化 3 1 】



20

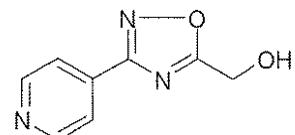
クロロギ酸イソブチル (1 1 . 6 7 m L 、 9 0 m m o l) を、トルエン (2 2 0 m L) 中のヒドロキシ酢酸 (3 . 4 2 g 、 4 5 m m o l) およびトリエチルアミン (1 2 . 6 5 m L 、 9 0 m m o l) の溶液に 0 °C で加えた。 r t で 1 時間攪拌後に、 N - ヒドロキシソニコチンアミジン (6 . 1 7 g 、 4 5 m m o l) および粉末状の 3 - モレキュラーシーブ (2 0 g) を加えた。 1 8 時間加熱還流後に、該冷却混合物をセライトを用いてろ過し、該溶媒を蒸発させ、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (I H - E t O A c 、 1 : 1 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.51 分; m/z (ES⁺) = 278.0 [M+H]⁺。

30

【 0 1 4 4 】

製造例 1 1 : (3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) メタノール

【 化 3 2 】



40

メタノール (7 5 m L) 中の 3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチルカルボン酸イソブチルエステル (製造例 1 0 、 5 . 9 4 g 、 2 1 . 4 5 m m o l) の攪拌溶液を r t で、 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 1 . 8 m L 、 2 3 . 6 m m o l) を用いて処理した。 1 0 分後に該溶媒を除去し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 1.3

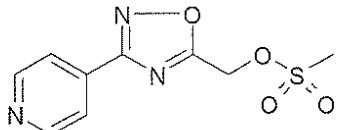
50

0分; m/z (ES^+) = 178.0 [$M+H$]⁺。

【0145】

製造例12: メタンスルホン酸3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチルエステル

【化33】



10

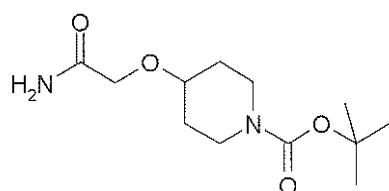
塩化メタンスルホニル(0.50mL、6.50mmol)を、 CH_2Cl_2 (30mL)中の(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)メタノール(1g、5.65mmol)およびトリエチルアミン(0.953mL、6.78mmol)の攪拌溶液に0で加えた。10分後に水(20mL)を加え、そして該水相を CH_2Cl_2 (20mL)を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し($MgSO_4$ を使用)、そして蒸発して標題化合物を得た。RT = 2.32分; m/z (ES^+) = 256.0 [$M+H$]⁺。

【0146】

製造例13: 4-カルバモイルメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化34】

20



無水THF(250mL)中の4-カルボキシメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例1、14.13g、54.7mmol)およびトリエチルアミン(7.68mL、65.6mmol)の溶液を0まで冷却し、そしてクロロギ酸イソブチル(8.51mL、65.6mmol)を数回に分けて導入した。0で30分間攪拌後に、該反応混合物を-20まで冷却し、そしてこのものをカニューレによって、無水 CH_2Cl_2 中の0.7Mアンモニア(250mL、180mmol)溶液に-70で素早く加えた。該反応液をrtまで昇温させ、そして1時間攪拌した。該混合物を CH_2Cl_2 (250mL)を用いて希釈し、そして飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(200mL)、0.5M HCl (200mL)およびブライン(200mL)を用いて洗浄し、次いで乾燥した($MgSO_4$)。該溶媒を蒸発し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー($1H$ -THF、3:7を使用)によって精製して、標題化合物を得た。
 H ($CDCl_3$) 1.49 (9H, s), 1.53-1.60 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.76-3.83 (2H, m), 3.98 (2H, s), 6.19 (1H, bs), 6.56 (1H, bs)。

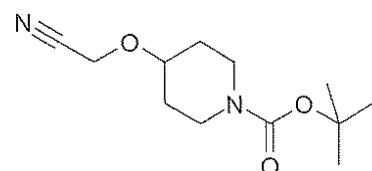
30

【0147】

製造例14: 4-シアノメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化35】

40



無水 CH_2Cl_2 (5mL)中の4-カルバモイルメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例13、235mg、0.91mmol)およびトリ

50

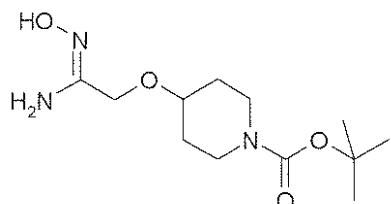
エチルアミン (140 μ L、1 mmol) の溶液を0まで冷却し、そして無水CH₂Cl₂のトリクロロアセチルクロリド (174mg、0.96mmol) の溶液を滴下した。該反応混合物をrtで1時間攪拌し、該溶媒を除去し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH-EtOAc、1:1を使用) によって精製して、標題化合物を得た。: 1 H (CDCl₃) 1.50 (9H, s), 1.58-1.65 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.74-3.79 (3H, m), 4.33 (2H, s)。

【0148】

製造例15: 4-(N-ヒドロキシカルバミイミドイルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化36】

10



水 (0.5mL) 中の炭酸カリウム (119mg、0.86mmol) およびNH₂OH·HCl (119mg、1.71mmol) の溶液を、エタノール (2mL) 中の4-シアノメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (製造例14、206mg、0.857mmol) に加えた。該混合物を75で0.75時間加熱し、冷却し、そして該エタノールを蒸発させた。該残渣をEtOAc (50mL) を用いて希釈し、水 (2×10mL) およびブライン (10mL) を用いて洗浄し、次いで乾燥した (MgSO₄)。該溶媒を除去して、標題化合物を得た。: 1 H (CDCl₃) 1.50 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.77-3.84 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.82 (2H, bs); RT = 2.70分, m/z (ES⁺) = 274.0 [M+H]⁺。

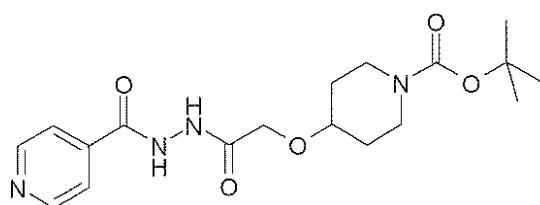
20

【0149】

製造例16: 4-{2-オキソ-2-[N'-(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジノ]エトキシ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化37】

30



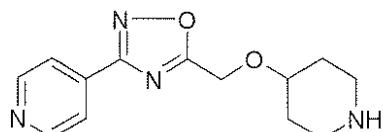
無水CH₂Cl₂ (30mL) 中の4-カルボキシメトキピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (製造例1、1.25g、4.82mmol)、エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (924mg、4.82mmol) およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール (651mg、4.82mmol) の溶液を、rtで10分間攪拌した。イソニコチン酸ヒドラジド (601mg、4.38mmol) を1回で加え、そして攪拌を更に18時間続けた。該反応混合物をCH₂Cl₂ (150mL) を用いて希釈し、そして水 (30mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (30mL) およびブライン (30mL) を用いて洗浄した。乾燥 (MgSO₄) 後に該溶媒を除去して、標題化合物を得た。RT = 2.89分; m/z (ES⁺) = 379.1 [M+H]⁺。

40

【0150】

製造例17: 4-[5-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

【化38】



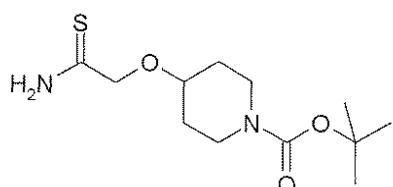
4-(3-(4-(2-(4-piperidinyl)ethoxy)oxazin-5-yl)pyridin-4-yl)methyl isocyanide (実施例18)のtert-ブチルエステルを、実施例51中に記載する方法を用いて除去して、標題化合物を得た。RT = 1.84分; m/z (ES⁺) = 261.2 [M+H]⁺。

10

【0151】

製造例18: 4-チオカルバモイルメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化39】



20

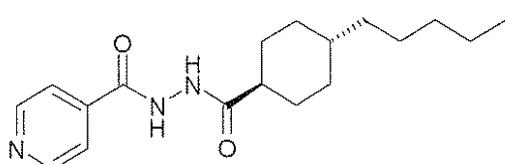
ジメトキシエタン(1.5mL)中の4-カルバモイルメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例13、67.5mg、260μmol)およびローソン試薬(116mg、287μmol)の溶液を、rtで24時間攪拌した。該溶媒を蒸発させ、そして該残渣をフラッショクロマトグラフィー(5% MeOH / CH₂C₁₂を使用)によって精製して、標題化合物を得た。¹H (CDCl₃) 1.50 (9H, s), 1.55-1.63 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 3.12 (2H, ddd), 3.59-3.66 (1H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 4.40, (2H, s), 7.65 (1H, bs), 8.04 (1H, bs)。

【0152】

製造例19: トランス-4-ペンチル-シクロヘキサンカルボン酸N'--(ピリジン-4-カルボニル)ヒドラジド

30

【化40】



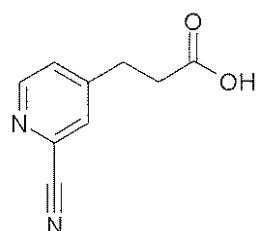
イソニコチニ酸ヒドラジドを、製造例16中に記載するのと同様な様式で、4-ペンチルシクロヘキサンカルボン酸と反応させて、標題化合物を得た。RT = 4.79分; m/z (ES⁺) = 318.0 [M+H]⁺。

40

【0153】

製造例20: 3-(2-シアノピリジン-4-イル)プロピオン酸

【化41】



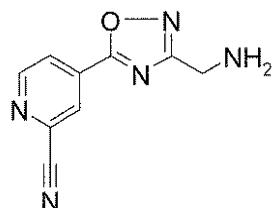
50

H_2O (30 mL) 中の K_2CO_3 (1.67 g, 12.1 mmol) の溶液を、 $MeOH$ (130 mL) 中の 3-(2-シアノピリジン-4-イル)プロピルアセテート (4.94 g, 24.2 mmol) の搅拌溶液に加えた。25分後に、該 $MeOH$ を減圧下で除去して、次いで該水相を $EtOAc$ を用いて3回抽出した。該有機抽出物を合わせて乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、そして濃縮して残渣を得て、このものをカラムクロマトグラフィー (IH-EtOAc, 1:3を使用) によって精製して、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボニトリル (m/z (ES^+) = 163.1 [$M+H]^+$)を得た。DMF (20 mL) 中のこのアルコール (500 mg, 3.1 mmol) の溶液を、PDC (7 g, 18.6 mmol) および H_2O (0.5 mL) を用いて処理した。該反応液を16時間搅拌し、その後に、 H_2O および $EtOAc$ の間で分配した。該水相を $EtOAc$ を用いて2回抽出し、次いで該有機抽出物を合わせてブラインを用いて洗浄し、その後に乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、そして濃縮して標題化合物を得た。 m/z (ES^+) = 177.0 [$M+H]^+$ 。
10

【0154】

製造例21: 4-(3-アミノメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-カルボニトリル

【化42】



10

20

NEt_3 (6.6 mL, 47.3 mmol) を、トルエン (500 mL) 中の 2-シアノイソニコチン酸 (7.00 g, 47.3 mmol) の搅拌溶液に加えた。該混合物を0まで冷却し、その後に、クロロギ酸イソブチル (6.1 mL, 47.3 mmol) を用いて処理した。搅拌を0で10分間続け、次いで該混合物を rt まで1時間かけて昇温させ、その後に、(N-ヒドロキシカルバミイミドイルメチル)カルバミン酸 $tert$ -ブチルエステル (7.44 g, 39.4 mmol) を用いて処理し、そして4モレキュラーシーブ (40 g) を用いて乾燥した。該反応液を16時間加熱還流した。冷却後に、該混合物を、 $MeOH$ を用いて洗浄しながら、セライトを用いてろ過した。該ろ液を合わせて真空下で濃縮し、次いで該残渣を $EtOAc$ 中に溶解した。該 $EtOAc$ 溶液を飽和 Na_2CO_3 水溶液およびブラインを用いて洗浄し、その後に乾燥した ($MgSO_4$)。ろ過し、溶媒を蒸発させ、そしてカラムクロマトグラフィー精製 (IH-EtOAc, 7:3を使用) により、[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル-メチル]カルバミン酸 $tert$ -ブチルエステル (m/z (ES^+) = 603.2 [$2M+H]^+$)を得た。 $CHCl_3$ (50 mL) 中のこのカルバメート (1.95 g, 6.5 mmol) の搅拌溶液を、TMS-I (2.2 mL, 15.6 mmol) を用いて処理した。10分後に、該反応液を $MeOH$ (2.5 mL, 62.2 mmol) を用いて処理し、次いで搅拌を更に10分間続けた。該溶媒を減圧下で留去して、次いで該残渣を $MeOH$ 中に溶解し、そして SiO_2 上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー精製 ($EtOAc$ 、次いで $EtOAc-MeOH$ 、9:1を使用) により、標題化合物を得た。 m/z (ES^+) = 202.0 [$M+H]^+$ 。
30

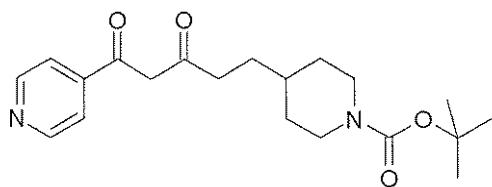
30

【0155】

製造例22: 4-(3,5-ジオキソ-5-ピリジン-4-イル-ペンチル)ピペリジン-1-カルボン酸 $tert$ -ブチルエステル

40

【化 4 3】

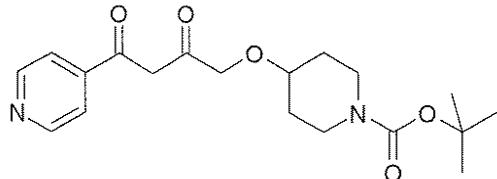


CDI (0.63 g, 3.9 mmol) を、無水 THF (7.6 mL) 中の 4-(2-カルボキシエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.00 g, 3.9 mmol) の溶液に加え、次いで該混合物を 45 分間攪拌した。別々の容器中で、4-アセチルピリジン (0.49 g, 4.1 mmol) を、LDA の攪拌溶液 (ヘプタン - THF - エチルベンゼンの 2.0 M 溶液、2.04 mL, 4.1 mmol) に -78 でゆっくりと加えた。45 分後に、該アシリイミダゾールの溶液を、温度を -78 に維持しながら、リチオ化 4-アセチルピリジンに、カニューレによってゆっくりと加えた。該反応液を rt まで 2 時間かけて昇温させ、その後に、EtOAc (150 mL) を用いて希釈した。該溶液を 10% クエン酸水溶液 (2 × 15 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 × 15 mL) およびブライン (20 mL) を用いて洗浄し、その後に乾燥した (MgSO_4)。ろ過し、濃縮し、そして R P - HPLC によって精製することにより、標題化合物を得た。 m/z (ES^+) = 261.2 [$\text{M-Boc}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 5 6 】

製造例 23 : 4-(2,4-ジオキソ-4-ピリジン-4-イルブトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸テルト-ブチルエステル

【化 4 4】

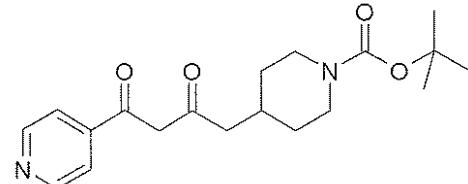


製造例 2 2 中に記載するプロトコールを用いて、4 - アセチルピリジンを 4 - カルボキシルメトキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル（製造例 1）と縮合することにより、標題化合物を得た。 m/z (ES^+) = 263.2 [$M\text{-Boc+H}^+$]⁺。

【 0 1 5 7 】

製造例 24 : 4-(2,4-ジオキソ-4-ピリジン-4-イルブチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 4 5 】

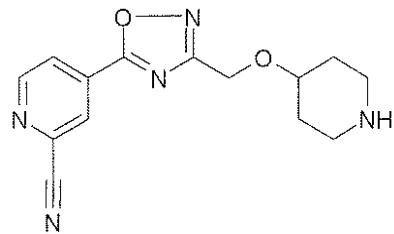


製造例 2.2 中に記載するプロトコールを用いて、4 - アセチルピリジンを 4 - カルボキシメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルと縮合することにより、標題化合物を得た。m/z (ES⁺) = 247.2 [M-Boc+H]⁺。

【 0 1 5 8 】

製造例 25 : 4-[3-(ペリジン-4-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボニトリル

【化46】

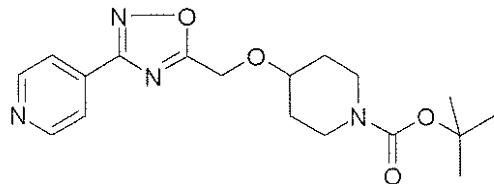


クロロホルム (100 mL) 中の 4 - [5 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル (実施例 42、2.0 g、5.2 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下、ヨウ化トリメチルシリル (2.95 mL、20.8 mmol) を加え、そして該反応混合物を 1 時間攪拌した。溶液が得られるまで MeOH を加え、次いでチオ硫酸ナトリウム (6.6 g、41.5 mmol) を加え、そして該反応混合物を激しく 10 分間攪拌した。該固体をろ過によって除去し、そして該ろ液をシリカゲル上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー (DCM - MeOH、9 : 1 を使用) による精製により、標題化合物を得た。RT = 1.92 分; m/z (ES⁺) = 286.0 [M+H]⁺。

【0159】

実施例 1 : 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル

【化47】



トルエン (10 mL) 中のトリエチルアミン (123 μL、0.87 mmol) および 4 - カルボキシメトキピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル (製造例 1、227 mg、0.87 mmol) の攪拌溶液を、クロロギ酸イソブチル (113 μL、0.87 mmol) を用いて処理した。20 分後に、活性化した粉末状 3 モレキュラーシーブ (0.7 g) および N - ヒドロキシイソニコチニアミジン (100 mg、0.73 mmol) を加え、そして該混合物を 18 時間加熱還流した。冷却後に、該混合物をセライトを用いてろ過し、該溶媒を真空中で除去し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH - EtOAc、7 : 3 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.29 分; m/z (ES⁺) 361.3 [M+H]⁺; ¹H (CDCl₃) 1.40 (9H, s), 1.55-1.63 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.64-3.79 (3H, m), 4.80 (2H, s), 7.90 (2H, d), 8.75 (2H, d)。

【0160】

表 1 中の [1, 2, 4]オキサジアゾールを、実施例 1 中に記載するのと同様な様式で、適当なアミドキシムおよび対応する酸から製造した。

【表1】

表1

実施例	構造式	命名	RT (分)	<i>m/z</i> (ES ⁺)
2		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3.52	331.3 [M+H] ⁺
3		3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3.29	361.3 [M+H] ⁺
4		4-[5-(4-ペンチルシクロヘキシルメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン	4.97	314.3 [M+H] ⁺
5		トランス-2-クロロ-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン	5.19	334.3 [M+H] ⁺
6		トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピリジン	3.77	314.3 [M+H] ⁺
7		4-(3-ピリジン-4-イルメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	2.67	345.2 [M+H] ⁺
8		トランス-3-[5-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピリジン	3.92	314.3 [M+H] ⁺

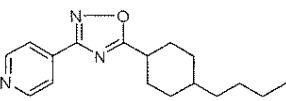
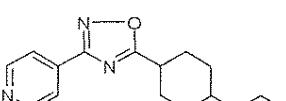
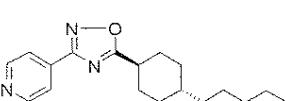
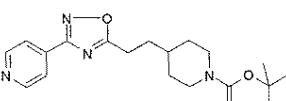
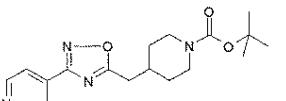
10

20

30

40

【表2】

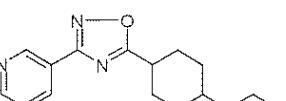
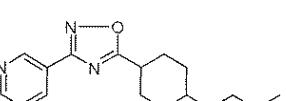
9		4-[5-(4-ethylcyclohexyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pyridine	4.69	286.2 [M+H] ⁺	10
10		4-[5-(4-propylcyclohexyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pyridine	4.42	272.3 [M+H] ⁺	20
11		(E)-4-[5-(4-pentylcyclohexyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pyridine	4.87	300.3 [M+H] ⁺	30
12		4-[2-(3-pyridyl-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]ethyl 2-methylpropionate	3.84	359.2 [M+H] ⁺	
13		4-[3-(3-pyridyl-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]methyl 2-methylpropionate	3.67	345.2 [M+H] ⁺	

【0161】

表2中の化合物はまた、実施例1中に記載する方法に従って製造した。

【表3】

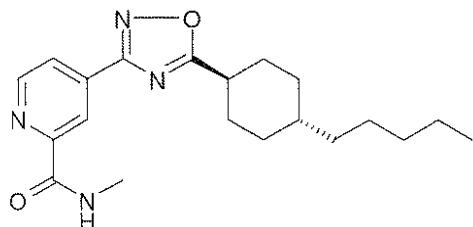
表2

実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES ⁺)	
14		4-[5-(4-propylcyclohexyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pyridine	4.42	272.3 [M+H] ⁺	40
15		4-[5-(4-ethylcyclohexyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pyridine	4.76	286.3 [M+H] ⁺	

【0162】

実施例16：トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

【化48】



10

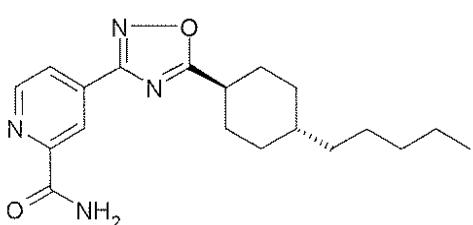
N-メチルホルムアミド(2mL)中のトランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン(実施例11、100mg、0.33mmol)およびH₂SO₄(17.8μL、0.33mmol)の攪拌溶液を0まで冷却した。固体のFeSO₄·7H₂O(23mg、83μmol)を加え、続いてH₂O₂(水中の27%溶液、63μL、0.5mmol)を加え、そして該混合物を0で2時間攪拌した。1Mクエン酸ナトリウム水溶液(1mL)を加え、そして該混合物をCH₂Cl₂(2×5mL)を用いて抽出した。該有機相を合わせて、水(2×5mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2×5mL)およびブライン(5mL)を用いて洗浄し、次いで乾燥した(MgSO₄)。該溶媒を除去し、そして該残渣をフラッショクロマトグラフィー(IH-EtOAc、17:3~7:3を使用)によって精製して、標題化合物を得た。RT = 4.86分, m/z (ES⁺) = 357.4 [M+H]⁺。

20

【0163】

実施例17：トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン-2-カルボン酸アミド

【化49】



30

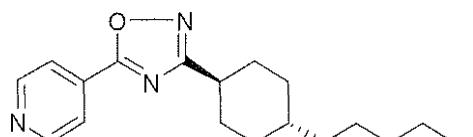
ホルムアミド中のトランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン(実施例11)およびH₂SO₄の攪拌溶液を、実施例16中に記載するのと同様な様式で、FeSO₄·7H₂OおよびH₂O₂を用いて処理して、標題化合物を得た。RT = 4.66分, m/z (ES⁺) = 343.4 [M+H]⁺。

【0164】

実施例18：トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン

40

【化50】



無水THF(3mL)中のイソニコチン酸(36.2mg、290μmol)およびトリエチルアミン(30mg、290μmol)の溶液を0まで冷却し、そしてクロロギ酸イソブチル(39mg、280μmol)を加えた。該混合物をrtで1時間攪拌し、そして固体のトランス-N-ヒドロキシ-4-ペンチルシクロヘキシルアミジン(製造例

50

7、50mg、235μmol)を1回で加えた。45分後に、該反応液をEtOAc(12mL)を用いて希釈し、飽和NaHCO₃(3mL)およびブライン(6mL)を用いて洗浄し、次いで乾燥した(MgSO₄)。該溶媒を蒸発させた後に、該残渣をトルエン(5mL)中に溶解し、そして該溶液を2時間、穏やかに加熱還流した。該溶媒を除去し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(IH-EtOAc、2:1を使用)によって精製して、標題化合物を得た。RT = 4.97分; m/z (ES⁺) = 300.3 [M+H]⁺。

【0165】

表3中の{1,2,4]オキサジアゾールを、実施例18中に記載するのと同様な方法で、適当な酸をトランス-N-ヒドロキシ-4-ペンチルシクロヘキシリアミジン(製造例7)と反応させることによって製造した。

【表4】

表3

実施例	構造式	命名	RT (分)	<i>m/z</i> (ES ⁺)
19		トランス-2-クロロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.14	334.3 [M+H] ⁺
20		トランス-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.11	300.3 [M+H] ⁺
21		トランス-2-メチル-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	4.92	314.3 [M+H] ⁺
22		トランス-2-クロロ-6-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.39	348.3 [M+H] ⁺
23		トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボニトリル	4.91	366.4 [M+H+CH ₃ CN] ⁺
24		トランス-2-クロロ-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	4.99	334.3 [M+H] ⁺
25		トランス-2-クロロ-6-メチル-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.34	348.3 [M+H] ⁺

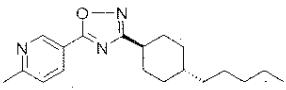
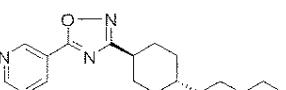
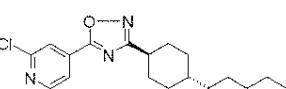
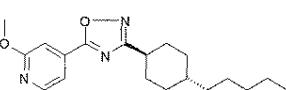
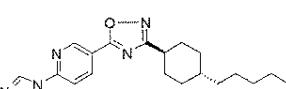
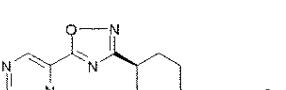
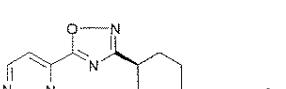
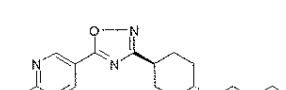
10

20

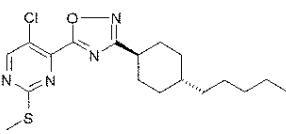
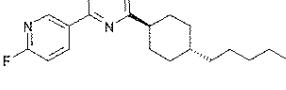
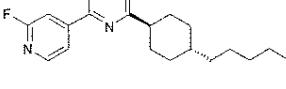
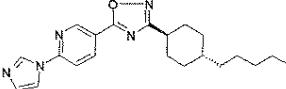
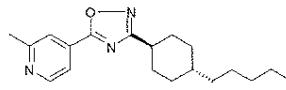
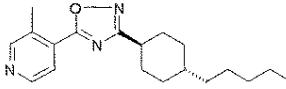
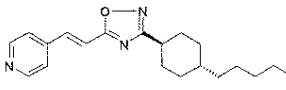
30

40

【表5】

26		トランス-2-メチル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	4.80	314.3 [M+H] ⁺	
27		トランス-3-メチル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	4.94	314.3 [M+H] ⁺	10
28		トランス-2,6-ジクロロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.37	368.3 [M+H] ⁺	
29		トランス-2-クロロ-6-メトキシ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.44	364.3 [M+H] ⁺	20
30		トランス-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イルピリジン	5.36	367.4 [M+H] ⁺	30
31		2-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピラジン	4.72	301.2 [M+H] ⁺	
32		4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリミジン	4.86	301.2 [M+H] ⁺	40
33		トランス-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボニトリル	5.16	325.2 [M+H] ⁺	

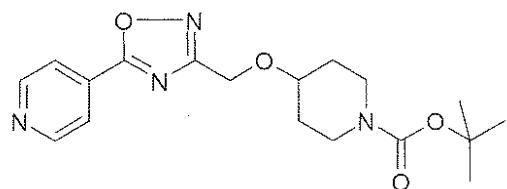
【表6】

34		トランス-5-クロロ-2-メチルスルファニル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリミジン	5.32	381.1 [M+H] ⁺	
35		トランス-2-フルオロ-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.12	318.2 [M+H] ⁺	10
36		トランス-2-フルオロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.07	318.2 [M+H] ⁺	
37		トランス-2-イミダゾール-1-イル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	4.49	366.2 [M+H] ⁺	20
38		トランス-2-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.05	314.2 [M+H] ⁺	
39		トランス-3-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン	5.16	314.2 [M+H] ⁺	30
40		トランス-4-{2-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ビニル}ピリジン	4.62	326.2 [M+H] ⁺	40

【0166】

実施例41：4-(5-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 5 1】



無水 T H F 中のイソニコチニ酸 (3 1 m g 、 2 5 0 μ m o l) およびトリエチルアミン (5 1 m g 、 5 0 0 μ m o l) の溶液を 0 $^{\circ}$ まで冷却し、そしてクロロギ酸イソブチル (3 4 m g 、 2 5 0 μ m o l) を加えた。該反応液を r t で 0 . 5 時間攪拌し、そして固体の 4 - (N - ヒドロキシカルバミイミドイルメトキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (製造例 1 5 、 5 4 . 5 m g 、 2 0 0 μ m o l) を 1 回で加えた。 4 0 分間攪拌後に、該溶媒を除去し、 E t O A c を該残渣に加え、そして該混合物を、 E t O A c を用いて溶出しながら、シリカの小プラグを通してろ過した。蒸発後に、該残渣をトルエン (4 m L) 中に溶解し、そして 1 5 時間加熱還流した。次いで、該溶媒を蒸発させ、そして該残渣をフラッショクロマトグラフィー (E t O A c を用いて溶出) によって精製して、標題化合物を得た。 R T = 3.65 分 , m/z (E S⁺) = 361.2 [M + H] ⁺ 。

【 0 1 6 7 】

表 4 中の [1 , 2 , 4] オキサジアゾールは、実施例 4 1 中に記載するのと同様な方法で、適當な酸を適當なアミドキシムと縮合させることによって製造した。

10

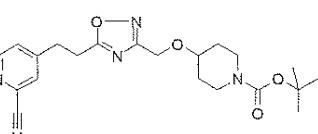
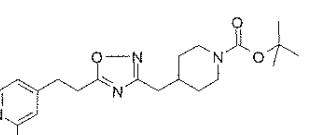
20

【表7】

表4

実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES ⁺)
42		4-[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.82	386.1 [M+H] ⁺
43		(E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.49	387.2 [M+H] ⁺
44		(E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.52	357.2 [M+H] ⁺
45		(E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.62	271.2 [M-Boc+H] ⁺
46		(E)-4-[5-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.26	357.2 [M+H] ⁺
47		4-[5-(2-ピリジン-4-イルエチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.76	359.1 [M+H] ⁺
48		4-[5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)エチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.70	384.2 [M+H] ⁺

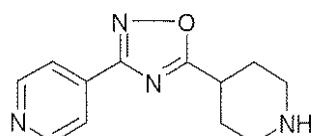
【表 8】

49		4-[5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)エチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3.74	414.2 [M+H] ⁺
50		4-[5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)エチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3.76	398.2 [M+H] ⁺

【0168】

実施例 51 : 4 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン

【化 52】



20

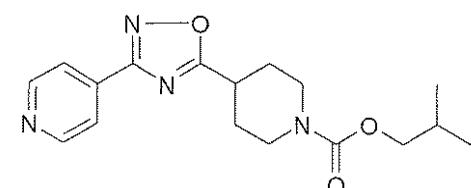
トリフルオロ酢酸 (20 mL) を、CH₂Cl₂ (35 mL) 中の 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (実施例 2、1.64 g、4.96 mol) の攪拌溶液に加えた。r t で 2.5 時間後に、該溶媒を減圧下で蒸発させた。該残留固体を EtOAc (150 mL) 中に懸濁し、そして飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (20 mL) を用いて洗浄した。該水溶液を分離し、そして EtOAc (3 × 30 mL) を用いて抽出した。該有機抽出物を合わせて乾燥し (MgSO₄)、そして減圧下で蒸発させて標題化合物を得た。RT = 3.48 分, m/z (ES⁺) = 231.2 [M+H]⁺。

30

【0169】

実施例 52 : 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル

【化 53】



40

CH₂Cl₂ (4 mL) 中のピリジン (18 μL、0.22 mmol) および 4 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン (実施例 5 1、5.0 mg、0.22 mmol) の溶液を、クロロギ酸イソブチル (5.4 mg、0.43 mmol) を用いて処理した。該反応液を r t で 18 時間攪拌し、次いでこのものを飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) を用いてクエンチした。該有機相を分離し、蒸発させ、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH - EtOAc, 1 : 1 ~ 0 : 1 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.42 分, m/z (ES⁺) = 331.2 [M+H]⁺。

【0170】

50

表4中の[1,2,4]オキサジアゾールは、実施例52中に記載するのと同様な方法で製造した。

【表9】

表4

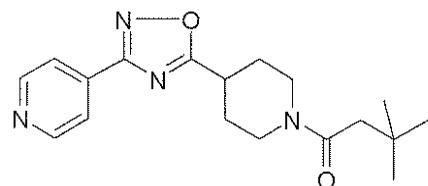
実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES ⁺)
53		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸2-メトキシエチルエステル	2.77	333.2 [M+H] ⁺
54		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル	3.19	303.2 [M+H] ⁺

【0171】

20

実施例55：3,3-ジメチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]ブタン-1-オン

【化54】



CH₂Cl₂ (4 mL) 中のピリジン (18 μL, 0.22 mmol) および 4-(5-ピペリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン (実施例51, 50 mg, 0.22 mmol) の溶液を、3,3-ジメチルブタノイルクロリド (58 mg, 0.43 mmol) を用いて処理した。該反応液を rt で 18 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) を用いてクエンチした。該有機相を分離し、蒸発させ、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (I H - EtOAc, 1:1~0:1 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.11分, m/z (ES⁺) = 329.3 [M+H]⁺。

30

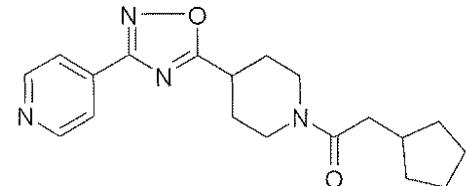
【0172】

30

実施例56：2-シクロペンチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]エタノン

40

【化55】



4-[5-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン (実施例51) を、実施例55中に記載するのと同様な方法でシクロペンチルアセチルクロリドと反応させて、標題化合物を得た。RT = 3.44分, m/z (ES⁺) = 341

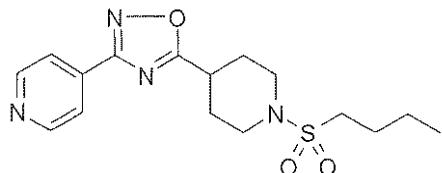
50

.3 [M+H]⁺。

【0173】

実施例57：4-[5-[1-(ブタン-1-スルホニル)ピペリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

【化56】



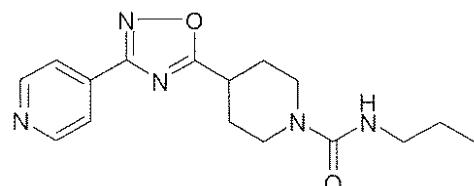
10

CH₂Cl₂ (4 mL) 中のピリジン (18 μL, 0.22 mmol) および 4-(5-ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン (実施例51、50 mg, 0.22 mmol) の溶液を、ブタン-1-スルホニルクロリド (56 μL, 0.43 mmol) を用いて処理した。該反応液を r.t. で 18 時間攪拌し、次い飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) を用いてクエンチした。該有機相を分離し、乾燥し (MgSO₄)、そして蒸発させた。該残渣を EtOAc (5 mL) 中に溶解し、そして 3 M HCl (10 mL) 中に抽出した。次いで、該水相を 2 M NaOH を用いて pH = 8 まで塩基性とし、そして CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (MgSO₄)、そして蒸発させて標題化合物を得た。RT = 3.29分, m/z (ES⁺) = 351.2 [M+H]⁺。

【0174】

実施例58：4-(3-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸プロピルアミド

【化57】



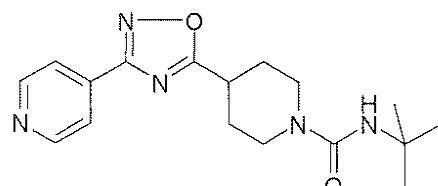
30

1-プロピルイソシアネート (13 μL, 137 μmol) を、CH₂Cl₂ (0.7 mL) 中の 4-(5-ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン (実施例51、15.8 mg, 69 μmol) の溶液に加えた。r.t. で 18 時間攪拌後に、該溶媒を除去して標題化合物を得た。RT = 2.72分; m/z (ES⁺) = 316.3 [M+H]⁺。

【0175】

実施例59：4-(3-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルアミド

【化58】



40

tert-ブチルイソシアネートを、実施例58中に記載するのと同様な様式で、4-(5-ピペリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン (実施例51) と反応させて標題化合物を得た。RT = 3.04分; m/z (ES⁺) = 330.3 [M+H]⁺。

【0176】

50

表5中のカルバメートエステルは、実施例52中に記載するのと同様な様式で、4-[5-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン(製造例17)を適当なクロロホルムと反応させることによって製造した。

【表10】

表5

実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES ⁺)	
60		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸シクロペンチルエステル	3.51	373.4 [M+H] ⁺	10
61		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル	3.64	395.3 [M+H] ⁺	
62		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル	3.49	361.3 [M+H] ⁺	20
63		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル	3.03	333.3 [M+H] ⁺	30
64		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸シクロヘキチルエステル	3.92	401.1 [M+H] ⁺	
65		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル	2.86	319.3 [M+H] ⁺	40
66		4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸2-メトキシエチルエステル	2.95	363.2 [M+H] ⁺	

【表 1 1】

67		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸イソプロ ピルエステル	3.34	347.2 [M+H] ⁺	
68		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸4-メトキ シフェニルエステル	3.74	411.1 [M+H] ⁺	10
69		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸2,2,2-ト リクロロエチルエステル	3.81	434.8 [M+H] ⁺	
70		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸4-クロロ- フェニルエステル	3.79	415.1 [M+H] ⁺	20
71		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸フェニル エステル	3.54	381.1 [M+H] ⁺	30
72		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸2-エチル- ヘキシルエステル	4.27	417.2 [M+H] ⁺	
73		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸プロピル エステル	3.40	347.1 [M+H] ⁺	40
74		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸ヘキシル エステル	3.95	389.1 [M+H] ⁺	

【表 1 2】

75		4-(3-ピリジン-4-イル- [1,2,4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸 (IR, 2S, 5R)-2-イソプロピ ル-5-メチルシクロヘキシル エステル	4.44	443.2 [M+H] ⁺	10
76		4-(3-ピリジン-4-イル- [1,2,4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸 (IS, 2R, 5S)-2-イソプロピ ル-5-メチルシクロヘキシ ルエステル	4.39	443.2 [M+H] ⁺	
77		4-(3-ピリジン-4-イル- [1,2,4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸 2,2-ジメ チルプロピルエステル	3.92	375.1 [M+H] ⁺	20
78		4-(3-ピリジン-4-イル- [1,2,4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸ナフタレ ン-1-イルエステル	3.90	431.1 [M+H] ⁺	
79		4-(3-ピリジン-4-イル- [1,2,4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸 2-メトキ シフェニルエステル	3.67	411.1 [M+H] ⁺	30
80		4-(3-ピリジン-4-イル- [1,2,4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸 3-トリフ ルオロメチルフェニルエス テル	3.87	449.0 [M+H] ⁺	40
81		4-(3-ピリジン-4-イル- [1,2,4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸プロパ-2- イニルエステル	3.36	343.1 [M+H] ⁺	

【表 1 3】

82		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸ブタ-2-イ ニルエステル	3.40	357.2 [M+H] ⁺
83		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸ペンチル エステル	3.90	375.2 [M+H] ⁺
84		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸p-トリル エステル	3.72	395.2 [M+H] ⁺
85		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸2-クロロ- フェニルエステル	3.72	415.1 [M+H] ⁺
86		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸ナフタレ ン-2-イルエステル	3.97	431.1 [M+H] ⁺
87		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸ブチルエ ステル	3.86	361.1 [M+H] ⁺
88		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸4-メトキ シカルボニル-フェニルエ ステル	4.64	438.9 [M+H] ⁺
89		4-(3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4]オキサジアゾール- 5-イルメトキシ)ピペリジ ン-1-カルボン酸4-フルオ ロ-フェニルエステル	4.66	398.9 [M+H] ⁺

4-[5-(ピペリジン-4-イル-オキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン(製造例17)を、実施例55中に記載するのと同様な方法で、適当な酸クロリドと反応させて、表6中のアミドを得た。

【表14】

表6

実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES ⁺)
90		3-メチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-オキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]-ブタン-1-オン	3.04	345.2 [M+H] ⁺
91		フェニル-[4-(3-ピリジン-4-イル-オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]メタノン	3.29	365.2 [M+H] ⁺
92		1-[4-(3-ピリジン-4-イル-オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ブタン-1-オン	2.90	331.2 [M+H] ⁺
93		2,2-ジメチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ブタン-1-オン	3.09	345.2 [M+H] ⁺
94		シクロペンチル-[4-(3-ピリジン-4-イル-オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]メタノン	3.39	357.2 [M+H] ⁺
95		[4-(3-ピリジン-4-イル-オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]-p-トリルメタノン	3.37	379.2 [M+H] ⁺
96		3,3-ジメチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ブタン-1-オン	3.29	359.1 [M+H] ⁺

【0178】

4-[5-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-

イル]ピリジン(製造例17)は、実施例57中に記載するのと同様な様式で、適当なスルホニルクロリドと反応させて、表7中のスルホンアミドを得た。

【表15】

表7

97		4-[5-[1-(ブタン-1-スルホニル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン	3.34	381.2 [M+H] ⁺
98		4-[5-[1-(プロパン-1-スルホニル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン	3.12	367.1 [M+H] ⁺

【0179】

表8中の化合物は、実施例58中に記載するのと同様な方法で、4-[5-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン(製造例17)を適当なイソシアネートと反応させることによって製造した。

【表16】

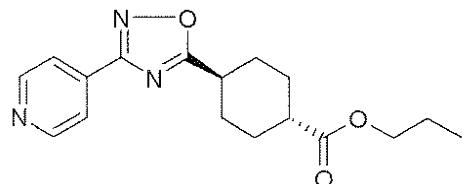
表8

実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES ⁺)
99		4-(3-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルアミド	2.95	360.4 [M+H] ⁺
100		4-(3-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸o-トリルアミド	3.44	394.4 [M+H] ⁺

【0180】

実施例101:トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸プロピルエステル

【化59】



塩化チオニル(11.5 μL、0.1 mmol)を、1-プロパノール(2mL)中のトランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シク

10

20

30

40

50

口ヘキサンカルボン酸（製造例4、22mg、0.08mmol）の溶液に加えた。該混合物を2時間加熱還流し、冷却し、そして該溶媒を真空で除去した。該残渣をEtOAc（10mL）中に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液（3mL）およびブライン（5mL）を用いて洗浄し、次いで乾燥した（MgSO₄）。該溶媒を除去することにより、標題化合物を得た。RT = 3.67分, m/z (ES⁺) = 316.3 [M+H]⁺。

【 0 1 8 1 】

表9中のエステルは、実施例101中に記載するのと同様な方法で製造した。

【表17】

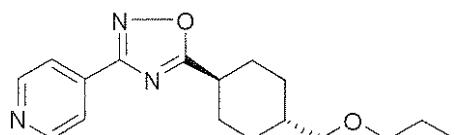
表 9

実施例	構造式	命名	RT (分)	<i>m/z</i> (ES ⁺)
102		トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸ブチルエステル	3.92	330.3 [M+H] ⁺
103		トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸イソブチルエステル	3.94	330.3 [M+H] ⁺

【 0 1 8 2 】

実施例 104：トランス-4-[5-(4-プロポキシメチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

【化 6 0】

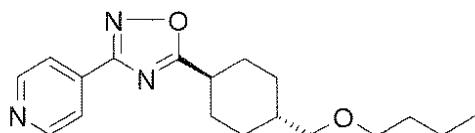


THF (2.5 mL) 中のトランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシリメタノール (製造例6、50 mg、0.19 mmol) の溶液を、水素化ナトリウム (油中60%分散、27 mg、0.68 mmol) と一緒に1時間攪拌し、次いで1-ブロモプロパン (70 μL、0.77 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (7 mg、19 μmol) を加えた。該混合物をrtで72時間攪拌し、溶媒を除去し、そして該残渣をCH₂Cl₂ (10 mL) 中に溶解した。水洗 (3 mL) 後に、該有機相を乾燥し (MgSO₄)、そして蒸発させた。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH-EtOAc、7:3を使用) によって精製することにより、標題化合物を得た。RT = 3.92分, m/z (ES⁺) = 302.3 [M+H]⁺。

〔 0 1 8 3 〕

実施例 105：トランス-4-[5-(4-ブキシメチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

【化 6 1】

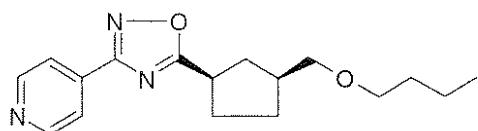


THF中の4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシルメタノール(製造例6)の溶液を、実施例104について記載する通りに、水素化ナトリウム、1-プロモブタン、およびヨウ化テトラブチルアンモニウムを用いて処理して、標題化合物を得た。RT = 4.16分, m/z (ES⁺) = 316.3 [M+H]⁺。

[0 1 8 4]

実施例 106：シス-4-[5-(3-ブトキシメチルシクロペンチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

【化 6 2】

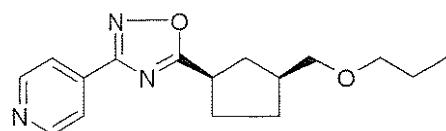


無水 THF (2 mL) 中のシス-[3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]メタノール (製造例 5、40 mg、0.16 mmol) の溶液を、水素化ナトリウム (油中の 60 % 分散、23 mg、0.57 mol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (6 mg、16 μmol) を用いて処理した。該混合物を $r\ t$ で 10 分間攪拌した後に、1-ブロモブタン (59 μL、0.65 mmol) を導入し、そして攪拌を 72 時間続けた。該溶媒を真空下で除去し、該残渣を CH_2Cl_2 (20 mL) 中に溶解し、そして水洗した ($2 \times 5 \text{ mL}$)。該有機相を乾燥し (MgSO_4)、そして蒸発した。フラッシュクロマトグラフィー精製 (I H - EtOAc、7:3 を使用) により、標題化合物を得た。 $RT = 3.99 \text{ 分}$ 、 $m/z (\text{ES}^+) = 302.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 8 5 】

実施例 107：シス-4-[5-(3-プロポキシメチルシクロペンチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

【化 6 3】

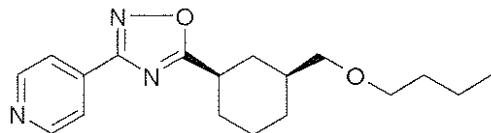


シス-[3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]メタノール(製造例5)を、実施例106中に記載するのと同様な方法を用いて、ヨウ化テトラブチルアンモニウムの存在下で1-ブロモプロパンと反応させて、標題化合物を得た。RT = 3.69分, m/z (ES⁺) = 288.3 [M+H]⁺。

〔 0 1 8 6 〕

実施例 108：シス-4-[5-(3-ブトキシメチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

【化 6 4】



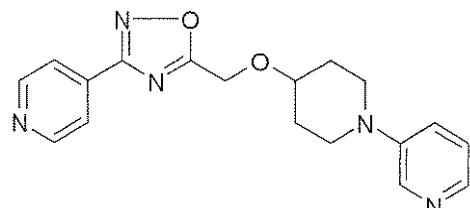
シス - 3 - ヒドロキシメチルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸メチルを、製造例 5 中に

記載する反応条件を用いて、N-ヒドロキシ-イソニコチニアミジンと反応させて、シス-[3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキシル]メタノールを得た。RT = 2.70分, m/z (ES⁺) = 246.1 [M+H]⁺。このものを、引き続いて、実施例106中に記載するのと同様な条件下で、1-ブロモブタンを用いてアルキル化して、標題化合物を得た。RT = 4.11分, m/z (ES⁺) = 316.3 [M+H]⁺。

【0187】

実施例109: 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ビピリジル

【化65】



10

tert-ブトキシナトリウム(86mg, 900 μmol)を、トルエン(3mL)中の3-クロロピリジン(23mg, 200 μmol)、4-[5-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン(製造例17、65mg, 250 μmol)、Pd₂dba₃(4mg, 4 μmol)、および2,8,9-トリイソブチル-2,5,8,9-テトラアザ-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(6mg, 16 μmol)の溶液に加え、そして得られた混合物を80°で48時間加熱した。冷却し、そしてセライトを用いてろ過した後に、該溶媒を除去し、そして該残渣をHPLCによって精製して、標題化合物を得た。RT = 2.64分; m/z (ES⁺) = 338.0 [M+H]⁺。

20

【0188】

表10中の化合物は、実施例109中に記載するのと同様な様式で製造した。

【表18】

表10

実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES ⁺)
110		2-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ピラジン	3.24	339.0 [M+H] ⁺
111		2-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ピリミジン	3.19	339.0 [M+H] ⁺

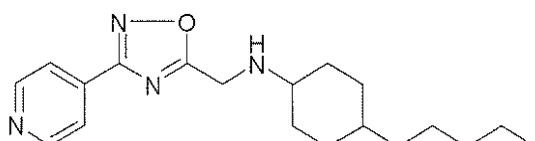
30

【0189】

実施例112:(4-ペンチルシクロヘキシル)-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミン

40

【化66】



CH_2Cl_2 (4 mL) 中の $\text{C}-(3\text{-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})\text{メチルアミン}$ (製造例9、50 mg、284 mmol)、4-ペンチルシクロヘキサン (64 mL、340 mmol)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (96 mg、450 mmol) の溶液を rt で 18 時間攪拌した。該反応を、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えることによってクエンチし、そして該混合物を EtOAc (25 mL) を用いて希釈した。該有機相を分離し、ブライン (5 mL) を用いて洗浄し、そして乾燥した (MgSO_4)。該溶媒を除去し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH-EtOAc 、1:1 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.12分; m/z (ES^+) = 329.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

【0190】

表11中のアミンは、実施例112中に記載するのと同様な方法で製造した。

【表19】

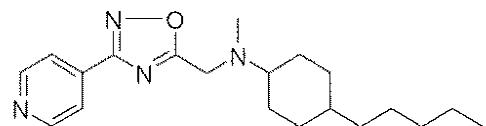
表11

実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES^+)
113		(4-ペンチルシクロヘキシルメチル)-3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミン	3.19	343.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺
114		4-{[(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.42	360.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺
115		4-{[(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.65	374.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺
116		4-{[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.59	385.1 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺

【0191】

実施例117：メチル-(4-ペンチルシクロヘキシル)-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミン

【化 6 7】



ジクロロエタン (1.3 mL) 中の (4-ペンチルシクロヘキシル) - (3-ピリジン-4-イル - [1,2,4]オキサジアゾール - 5-イルメチル) アミン (実施例 112、30.9 mg、94 μ mol) の溶液を r.t. で、ホルムアルデヒド (37% 水溶液の 8.4 mL、103 μ mol)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (28 mg、13.2 μ mol) を用いて処理した。48 時間攪拌後に、該溶媒を除去し、そして 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えた。該混合物を EtOAc (25 mL) 中に抽出し、そしてこのものを乾燥し (MgSO₄)、そして蒸発させた。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH - EtOAc、7 : 3 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.37 分; m/z (ES⁺) = 343.2 [M+H]⁺。

【0192】

表 12 中のアミンは、実施例 117 中に記載するのと同様な方法で製造した。

【表20】

表 12

実施例	構造式	命名	RT (分)	m/z (ES ⁺)
118		メチル-(4-ペンチルシクロヘキシリメチル)-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミン	4.05	357.2 [M+H] ⁺
119		4-[メチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.82	374.2 [M+H] ⁺
120		4-[エチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.01	388.2 [M+H] ⁺
121		4-[プロピル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.39	402.2 [M+H] ⁺
122		4-[シクロプロピルメチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.17	414.1 [M+H] ⁺
123		4-[ブチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.45	416.1 [M+H] ⁺
124		4-{[メチル-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.12	388.2 [M+H] ⁺

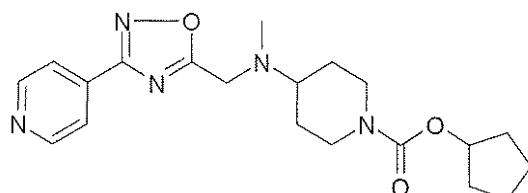
【表 2 1】

125		4-{[エチル-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3.22	402.2 [M+H] ⁺
126		4-{[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]エチルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	2.77	413.2 [M+H] ⁺

【0193】

実施例 127 : 4 - [メチル(3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミノ]ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロペンチルエステル

【化68】



10

20

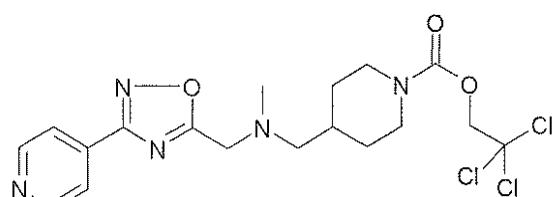
4 - [メチル(3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミノ]ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(実施例 119)の tert - ブトキシカルボニル基を、実施例 51 中に記載する方法を用いて除去して、メチルピペリジン - 4 - イル - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミンを得た。アミン: RT = 0.65分; m/z (ES⁺) = 274.0 [M+H]⁺。メチルピペリジン - 4 - イル - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミンを、実施例 52 について記載する方法を用いて、クロロギ酸シクロペンチルを用いて誘導化することにより、標題化合物を得た。RT = 3.02分; m/z (ES⁺) = 386.0 [M+H]⁺。

30

【0194】

実施例 128 : 4 - {[メチル(3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミノ]メチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2, 2, 2 - トリクロロエチルエステル

【化69】



40

4 - {[メチル(3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミノ]メチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(実施例 124)の tert - ブトキシカルボニル基を、実施例 51 中に記載する方法を用いて除去して、メチルピペリジン - 4 - イル - メチル - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミンを得た。RT = 0.75分; m/z (ES⁺) = 288.0 [M+H]⁺。

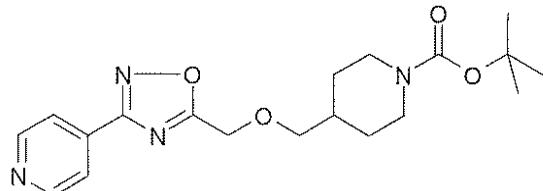
50

メチルピペリジン - 4 - イル - メチル - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミンを、実施例 5 2 について記載する方法を用いてクロロギ酸 2, 2, 2 - トリクロロエチルを用いて誘導化することにより、標題化合物を得た。RT = 3.51分; m/z (ES⁺) = 461.9 [M+H]⁺。

〔 0 1 9 5 〕

実施例 1 2 9 : 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメトキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

【化 7 0 】

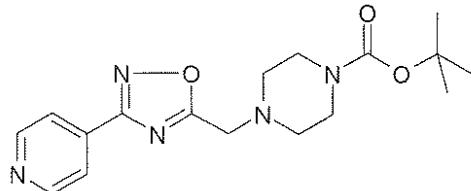


水素化ナトリウム (19.5 mg, 0.49 mmol) を、無水 THF (3 mL) 中の (3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル) メタノール (製造例 11、86 mg, 0.49 mmol) の溶液に加えた。rt で 5 分間攪拌後に、15-クラウン-5 (97 μ L, 0.49 mmol) を加え、続いて 4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (143 mg, 0.487 mmol) を加えた。該反応混合物をマイクロ波オーブン (750 W) 中、100 で 15 分間加熱し、冷却し、そして該溶媒を蒸発させた。該残渣を CH_2Cl_2 (100 mL) 中に溶かし、水洗し (10 mL)、乾燥し (MgSO_4)、そして該溶媒を蒸発させた。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH-EtOAc, 1:1 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.67 分; m/z (ES^+) = 375.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

【 0 1 9 6 】

実施例 1 3 0 : 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* e *r* *t* - プチルエステル

【化 7 1】

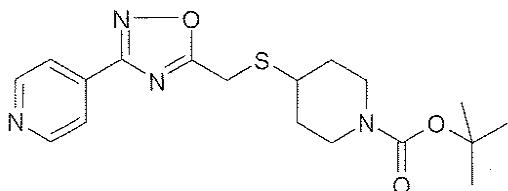


メタンスルホン酸 3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチルエステル（製造例 12、56 mg、0.22 mmol）および炭酸カリウム（30 mg、0.22 mmol）を、アセトニトリル（4 mL）中のピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル（37 mg、0.2 mmol）の溶液に加えた。該搅拌混合物を 18 時間加熱還流し、該溶媒を除去し、そして該残渣を EtOAc - 水（90 : 10、50 mL）中に溶解した。該有機相を分離し、ブラインを用いて洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、そして該溶媒を除去して残渣を得て、このものをフラッシュクロマトグラフィー（IH - EtOAc、4 : 1 を使用）によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.26 分；m/z (ES⁺) = 346.1 [M+H]⁺。

【 0 1 9 7 】

実施例 1 3 1 : 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル
メチルスルファニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

【化72】

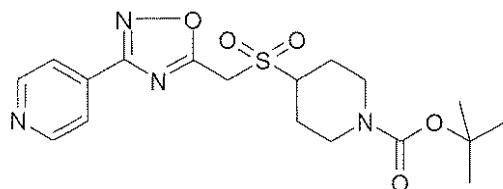


t - BuOK (92 mg, 823 μ mol) およびメタンスルホン酸3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチルエステル (製造例12、150 mg, 588 μ mol) を、無水THF (10 mL) 中の4 - メルカプトピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - *t* - ブチルエステル (191 mg, 881 μ mol) の攪拌溶液に加えた。100分後に、該反応混合物をEt₂Oを用いて希釈し、その後に、NaHCO₃ およびブラインを用いて洗浄した。該有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして濃縮し、次いで該残渣をカラムクロマトグラフィー (IH - EtOAc, 3 : 2 を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.77分; m/z (ES⁺) = 377.2 [M+H]⁺。

【0198】

実施例132 : 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメタンスルホニル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - *t* - ブチルエステル

【化73】



20

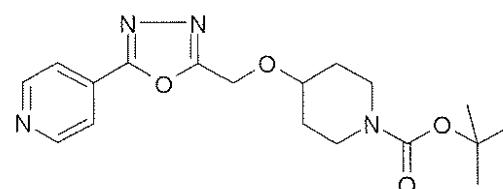
mCBA (65% 純度、111 mg, 418 μ mol) を、CH₂Cl₂ (7 mL) 中の4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチルスルフアニル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - *t* - ブチルエステル (実施例131、105 mg, 279 μ mol) の溶液に加えた。110分後に、該反応液を飽和Na₂CO₃水溶液を用いてクエンチした。該有機相をブラインを用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー精製 (EtOAc - IH, 4 : 1 を使用) により、標題化合物を得た。RT = 3.40分; m/z (ES⁺) = 353.1 [M-*t*-Bu+2H]⁺。

30

【0199】

実施例133 : 4 - (5 - ピリジン - 4 - イル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イルメトキシ)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - *t* - ブチルエステル

【化74】



40

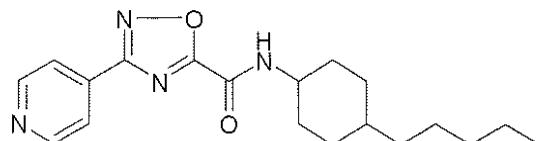
トリエチルアミン (149 μ L, 1.06 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の4 - {2 - オキソ - 2 - [N' - (ピリジン - 4 - カルボニル)ヒドラジノ]エトキシ}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* - *t* - ブチルエステル (製造例16、200 mg, 0.53 mmol) および2 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート (147 mg, 0.53 mmol) の攪拌溶液に加えた。r.t. で 18 時間後に、該溶媒を少量にまで減少させ、そしてこの混合物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.42分; m/z (ES⁺) = 361.1 [M+H]⁺。

50

【0200】

実施例134：3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸
(4-ペンチルシクロヘキシル)アミド

【化75】

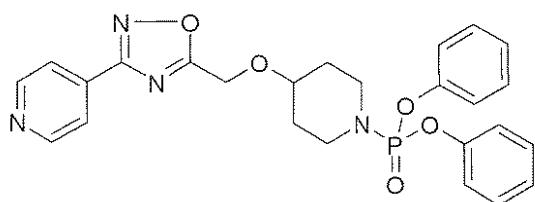


無水トルエン(2 mL)中の3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(50.5 mg、0.23 mmol)および4-ペンチルシクロヘキシルアミン(39 mg、0.23 mmol)の溶液を、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中の2 M溶液、345 μL、0.69 mmol)を用いて処理した。rtで18時間攪拌後に、飽和NaHCO₃水溶液(2 mL)を加え、そして該混合物をCH₂Cl₂(25 mL)を用いて希釈した。該有機相を分離し、ブライン(5 mL)を用いて洗浄し、そして乾燥した(MgSO₄)。該溶媒を蒸発させ、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。RT = 4.14分; m/z (ES⁺) = 343.2 [M+H]⁺。

【0201】

実施例135：[4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-イル]ホスホン酸ジフェニルエステル

【化76】

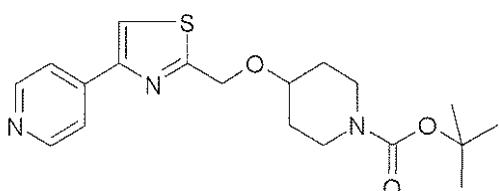


CH₂Cl₂(4 mL)中のピリジン(31 μL、0.38 mmol)、および4-[5-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン(製造例17、49 mg、0.19 mmol)の溶液を、ホスホロクロリド酸(phosphorochloridic acid)ジフェニルエステル(103 mg、0.38 mmol)を用いて処理した。該反応液をrtで18時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液(1 mL)を用いてクエンチした。該有機相を分離し、蒸発させ、そして該残渣をHPLCによって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.79分, m/z (ES⁺) = 493.1 [M+H]⁺。

【0202】

実施例136：4-(4-ピリジン-4-イル-チアゾール-2-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化77】



メタノール(2 mL)中の2-ブロモ-1-ピリジン-4-イル-エタノン・臭化水素(35 mg、124 μmol)および4-チオカルバモイルメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例18、34 mg、124 μmol)の溶液を、60°で1.5時間加熱した。該反応混合物をEtOAc(60 mL)を用いて希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)およびブライン(15 mL)を用いて洗浄し、次

10

20

30

40

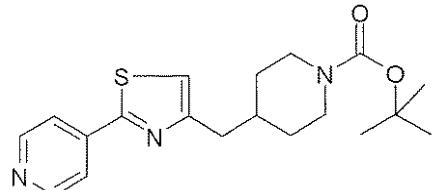
50

いで乾燥した ($MgSO_4$)。該溶媒を除去し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAcを使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 2.95分, m/z (ES⁺) = 376.1 [M+H]⁺。

【 0 2 0 3 】

実施例 1 3 7 : 4 - (2 - ピリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

【化 7 8 】



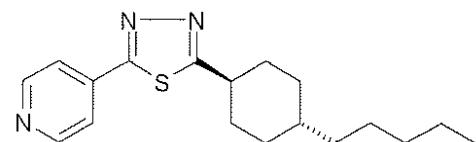
10

4-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例136中に記載するのと同様な方法でチオイソニコチンアミドと反応させて、標題化合物を得た。RT = 3.39分, m/z (ES⁺) = 360.1 [M+H]⁺。

〔 0 2 0 4 〕

実施例 138：トランス-4-[5-(4-ペンチル-シクロヘキシル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]ピリジン

【化 7 9】



20

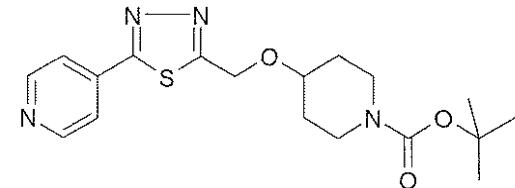
トルエン (2 mL) 中の 4 - ペンチル - シクロヘキサンカルボン酸 N' - (ピリジン - 4 - カルボニル) ヒドラジド (製造例 19、50 mg、0.158 mmol) およびローソン試薬 (127 mg、0.32 mmol) の溶液を、18 時間加熱還流した。該溶媒を蒸発させ、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH - EtOAc の 4 : 1、次いで EtOAc を使用) によって精製して、標題化合物を得た。RT = 5.02 分; m/z (ES⁺) = 316.0 [M+H]⁺。

30

[0 2 0 5]

実施例 1 3 9 : 4 - (5 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルメトキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル

【化 8 0 】



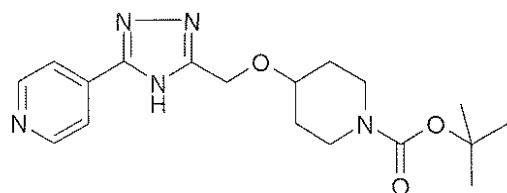
40

4 - { 2 - オキソ - 2 - [N' - (ピリジン - 4 - カルボニル)ヒドラジノ]エトキシ}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル (製造例 16) を、実施例 138 中に記載するのと同様な方法でローソン試薬を用いて処理して、標題化合物を得た。RT = 3.47 分, m/z (ES⁺) = 377.1 [M+H]⁺。

[0 2 0 6]

実施例 140 : 4-(5-ピリジン-4-イル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-メトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 8 1】

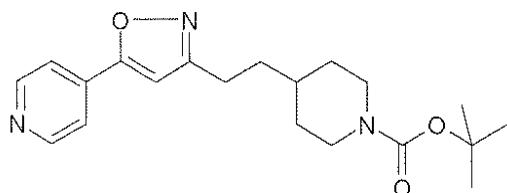


トルエン中の4-カルボキシメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例1、255mg、0.952mmol)およびトリエチルアミン(138μL、0.982mmol)の溶液を0まで冷却し、そしてクロロギ酸イソブチル(127μL、0.982mmol)を加えた。rtで45分間攪拌後に、4-ピリジンカルボキシimid酸ヒドラジド(100mg、0.82mmol)および3粉末状のモレキユラーシーブ(0.82g)を加え、そして該反応液を18時間加熱還流した。冷却後に、該混合物をセライトを用いてろ過し、該ろ液を蒸発させ、そして該残渣をEtOAc(50mL)中に溶解した。飽和Na₂CO₃水溶液(10mL)およびブライン(10mL)を用いて洗浄後に、該溶媒を除去し、そして該残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc、次いで5%MeOH/EtOAcを使用)によって精製して、標題化合物を得た。RT = 2.81分; m/z (ES⁺) = 360.1 [M+H]⁺。

【0207】

実施例141: 4-[2-(5-ピリジン-4-イル-イソキサゾール-3-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル 20

【化 8 2】

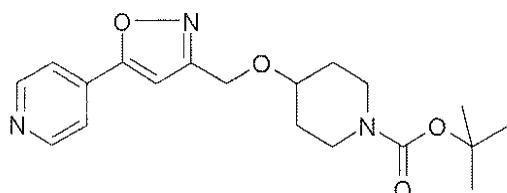


HONH₂・HCl(29mg、418μmol)およびNa₂CO₃(29mg、277μmol)を、EtOH(0.75mL)およびH₂O(0.45mL)中の4-(3,5-ジオキソ-5-ピリジン-4-イル-ペンチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例22、98mg、271μmol)の攪拌溶液に加えた。該反応液を70(浴)で4時間加熱し、次いで該溶媒を減圧下で除去した。該残渣をRP-HPLCによって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.57分; m/z (ES⁺) = 358.3 [M+H]⁺。

【0208】

実施例142: 4-(5-ピリジン-4-イル-イソキサゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 8 3】



HONH₂を、実施例141中に概説する通りに、4-(2,4-ジオキソ-4-ピリジン-4-イル-ブトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例23)と縮合することにより、標題化合物を得た。RT = 3.34分; m/z (ES⁺) = 360.3 [M+H]⁺。

【0209】

10

20

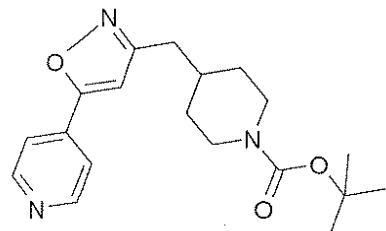
30

40

50

実施例 143 : 4 - (5 - ピリジン - 4 - イル - イソキサゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル

【化 84】



10

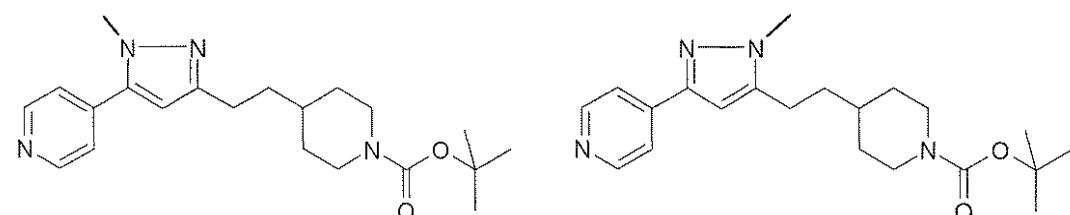
HONH₂を、実施例141中に概説する通りに、4 - (2,4 - ジオキソ - 4 - ピリジン - 4 - イルブチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル(製造例24)と縮合することにより、標題化合物を得た。RT = 3.47分; m/z (ES⁺) = 344.3 [M+H]⁺。

【0210】

実施例144および145: 4 - [2 - (1 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)エチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル、および4 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - イル)エチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル

20

【化 85】

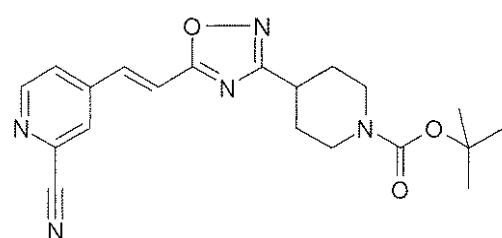


MeNH₂ (16mg、348 μmol)を、EtOH (1mL)中の4 - (3,5 - ジオキソ - 5 - ピリジン - 4 - イル - ペンチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル(製造例22、96mg、268 μmol)の攪拌溶液に加えた。該反応液を4時間加熱還流し、次いで該溶媒を減圧下で除去した。該残渣をR P - HPLCによって精製して、実施例144 (RT = 3.22分; m/z (ES⁺) = 371.3 [M+H]⁺)および実施例145 (RT = 2.99分; m/z (ES⁺) = 371.3 [M+H]⁺)を得た。

30

【0211】

実施例146: (E) - 4 - {5 - [2 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル)ビニル] - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル}ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル



40

CHCl₃ (0.5mL)中のmCBA (77%純度、9.4mg、42 μmol)を、CHCl₃ (1mL)中の(E) - 4 - [5 - (2 - ピリジン - 4 - イルビニル) - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル(実施例46、15mg、42 μmol)の攪拌溶液に0で加えた。該混合物を20で16時間攪拌し、その後に更なるmCBA (77%純度、2.5mg、11 μmol)

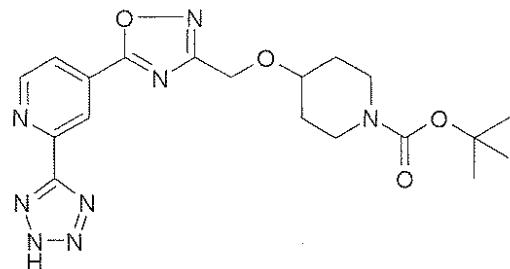
50

を用いて処理した。2時間後に、該反応液を濃縮し、次いで該残渣をカラムクロマトグラフィー(*E t O A c*、次いで *T H F* を使用)によって精製して、(E)-4-[5-[2-(1-オキシピリジン-4-イル)ビニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルエステルを得た。*m/z* (*ES⁺*) = 373.3 [M+H]⁺。このN-オキシド(13mg、35μmol)を、*T M S-C N* (14μL、130μmol)、*N E t₃* (10μL、70μmol)、*C H₂C l₂* (250μL)および*M e₂N C O C l* (3μL)を用いて処理した。18時間後に、該溶媒を蒸発させ、そして該残渣をカラムクロマトグラフィー(*I H-E t O A c*、1:1を使用)によって精製して、標題化合物を得た。RT = 3.99分; *m/z* (*ES⁺*) = 382.3 [M+H]⁺。

【0212】

実施例147: 4-[5-[2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルエステル

【化87】



10

20

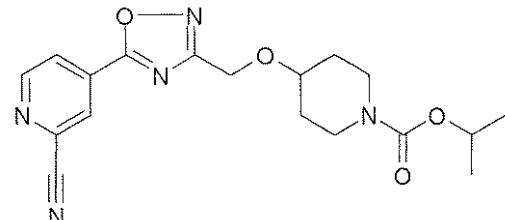
90まで加熱した*D M F* (3mL)中の4-[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルエステル(実施例42、52mg、0.14mmol)の溶液に、アジ化ナトリウム(9mg、0.15mmol)を*D M F* (2mL)中の懸濁液として加えた。3時間後に、アジ化ナトリウム(18mg、0.29mmol)を1回で加え、そして該反応混合物を90で更に16時間攪拌した。該反応混合物を *r t* まで冷却し、次いで全ての溶媒を真空下で除去した。該残渣を *E t O A c* 中に懸濁し、次いでこのものを、*E t O A c* を用いて洗浄しながら、半融を通してろ過した。該固体を、*E t O A c* (20mL)および、*A c O H* (5滴)を含有する水(10mL)の間で分配した。相分離し、次いで該水相を *E t O A c* (3×20mL)を用いて抽出した。該有機物を合わせてブライン(20mL)を用いて洗浄し、乾燥し(*M g S O₄*)、ろ過し、そして真空下で濃縮して標題化合物を得て、このものを更に精製する必要がなかった。RT = 3.44分; *m/z* (*ES⁺*) = 429.1 [M+H]⁺。

30

【0213】

実施例148: 4-[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

【化88】



40

D C M (10mL)中の4-[3-(ピペリジン-4-イル-オキシメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボニトリル(製造例25、300mg、1.1mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.3mL、2.1mmol)を加えた。得られた溶液を、*D C M* (30mL)中のクロロギ酸イソプロピル(*P h M e* 中

50

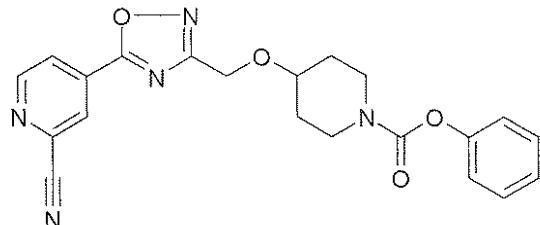
の 1 M 溶液、2.1 mL、2.1 mmol) の搅拌溶液に移し、そして搅拌を rt で 30 分間続けた。該反応混合物を EtOAc (30 mL) を用いて希釈し、次いで水 (50 mL)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) を用いて連続して洗浄した。該有機物を乾燥し (MgSO₄)、次いでこのものをシリカゲル上に吸着させた。クロマトグラフィー (EtOAc - IH、1 : 1 を使用) による精製により、標題化合物を得た。RT = 3.44分; m/z (ES⁺) = 372.04 [M+H]⁺。

【0214】

実施例 149 : 4 - [5 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルエステル

【化89】

10



DCM (30 mL) 中の 4 - [3 - (ピペリジン - 4 - イル - オキシメチル) - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - イル]ピリジン - 2 - カルボニトリル (製造例 25、700 mg、2.5 mmol) の搅拌溶液に、トリエチルアミン (0.7 mL、4.9 mmol) を加えた。得られた溶液を、DCM (30 mL) 中のクロロギ酸フェニル (0.62 mL、4.9 mmol) の搅拌溶液に移し、そして搅拌を 30 分間続けた。該反応混合物を EtOAc (250 mL) を用いて希釈し、次いでこのものを水 (100 mL)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL)、およびブライン (100 mL) を用いて連続して洗浄した。該有機物を乾燥して (MgSO₄)、次いでこのものをシリカゲル上に吸着させた。クロマトグラフィー (EtOAc - IH、1 : 1 ~ 3 : 2 を使用) による精製により、標題化合物を得た。RT = 3.63分; m/z (ES⁺) = 406.01 [M+H]⁺。

【0215】

本発明の化合物の生物学的な活性は、以下のアッセイシステムにおいて試験し得る。
酵母菌レポーターアッセイ

30

酵母菌細胞 - ベースのレポーターアッセイは、これまでに文献中に記載されている (例えば、Miret J. J. らによる, 2002, J. Biol. Chem., 277: 6881-6887; Campbell R. M. らによる, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9: 2413-2418; King K. らによる, 1990, Science, 250: 121-123); WO 99/14344; WO 00/12704; および米国特許第6,100,042号を参照)。要するに、酵母菌細胞を工学的に処理して、その結果、内在性酵母菌 G - アルファ (GPA1) を欠失させ、そして多数の技術を用いて構築された G - タンパク質キメラで置き代えた。加えて、該内在性酵母菌アルファ - 細胞 GPCR、Ste3 を欠失させて、選択する哺乳動物 GPCR の均一な発現を可能とする。酵母菌の場合には、フェロモンシグナル伝達経路 (これは、真核生物中で保存される) (例えば、マイトジエン - 活性化タンパク質キナーゼ経路) は、Fus1 の発現を促進する。Fus1 プロモーター (Fus1 p) のコントロール下に - ガラクトシダーゼ (LacZ) を置くことによって、システムを発展させ、その結果、受容体活性化は酵素によるリードアウト (read-out) を生じる。

【0216】

酵母菌細胞は、Agatep ら (Agatep, R. らによる, 1998, Transformation of *Saccharomyces cerevisiae* by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol (LiAc/ss-DNA/PEG) protocol. Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier) によって記載された酢酸リチウム方法を適合させることによって、形質転換した。要するに、酵母菌細胞は、酵母菌トリプト (yeast tryptone) (YT) プレート上で終夜増殖させた。酵母菌発現ベクター (複製起源の 2 μg) および酢酸リチウム / ポリエチレン

40

50

グリコール / T E 緩衝液中の、キャリヤー一本鎖DNA (10 µg)、2個のFus1p-LacZレポータープラスミド (一方はURA選択マーカー、および他方はTRPである)の各々 (2 µg)、GPR116 (ヒトまたはマウスの受容体) (2 µg)を、エッペンドルフチューブ中にピペットした。該受容体および/または非受容体コントロールを含有する酵母菌発現プラスミドは、LEUマーカーを有する。酵母菌細胞をこの混合物中に播種させ、そして該反応を30で60分間進行した。次いで、該酵母菌細胞を42で15分間、熱ショックした。次いで、該細胞を洗浄し、そして選択プレート上で伝播させた。該選択プレートは、規定の酵母菌培地からLEU、URAおよびTRPを引いたもの (SD-LUT) とする。次いで、30で2~3日間インキュベートした後に、該選択プレート上で増殖するコロニーを、LacZアッセイにおいて試験した。

10

【0217】

- ガラクトシダーゼについての蛍光定量的な酵素アッセイを行なうために、ヒトまたはマウスのGPR116受容体を有する酵母菌細胞を液体SD-LUT培地中で、不飽和濃度まで終夜増殖した (すなわち、細胞は未だ分裂中であって、そして定常期に未だ達していない)。それらを最適なアッセイ濃度まで新しい培地中で希釈し、そして酵母菌細胞 (90 µL) を、96-ウェルブラックポリスチレンプレート (Costar) に加えた。化合物 (これは、DMSO中に溶解し、そして10倍濃度まで10%DMSO溶液中で希釈する) を該プレートに加え、そして該プレートを30で4時間置いた。4時間後に、- ガラクトシダーゼに対する基質を各ウェルに加えた。これらの実験において、フルオレセインジ (-D-ガラクトピラノシド) (FDG) (これは、フルオレセインを放出する酵素に対する基質である) を使用し、これにより、蛍光定量的なリードアウトを可能とする。500 µM FDG / 2.5% トリトンX100のウェル当たり20 µLを加えた (洗浄剤は、細胞を浸透性とするのに必要とした)。該細胞を該基質と一緒に60分間、インキュベートした後に、1M炭酸ナトリウムのウェル当たり20 µLを加えて、該反応を停止させ、そして蛍光シグナルを増大した。次いで、該プレートを、485 / 535 nmで蛍光光度計中で読み取った。

20

【0218】

本発明の化合物は、バックグラウンドシグナル (すなわち、化合物なしの1%DMSOの存在下で得られるシグナル) の少なくとも~1.5倍の蛍光シグナルの増大を示す。

30

【0219】

cAMPアッセイ

組み換えヒトGPR116を発現する安定なセルラインを確立し、そしてこのセルラインを用いて、本発明の化合物が環状AMP (cAMP) の細胞内レベルに及ぼす影響を研究した。該細胞単層をリン酸緩衝生理食塩水を用いて洗浄し、そしてこのものを刺激用緩衝液 + 1%DMSO中で、様々な濃度の化合物を用いて37で30分間刺激した。次いで、細胞を溶解し、そしてcAMP含有量をパーキンエルマー・アルファ・スクリーン (Perkin Elmer AlphaScreen) (登録商標) (增幅ルミネッセンス近接ホモジニアスアッセイ法) cAMPキットを用いて測定した。緩衝液およびアッセイ条件は、製造主のプロトコール中に記載する通りとした。本発明の化合物は、細胞内cAMPレベルの濃度依存性の増大を示し、そして通常、EC₅₀は10 µMよりも低かった。

40

【0220】

インビボ摂食研究

本発明の化合物が体重、並びに食物および水の摂取に及ぼす影響は、逆位相照明 (reverse-phase lighting) を保持する、自由に摂食させる雄性スプレーグドーリーラットにおいて調べた。被験化合物および基準化合物を適当な投与経路によって投与し (例えば、腹腔内、または経口)、そして続く24時間、測定を行なった。ラットを、金属格子フロアを有するポリプロピレンゲージ中、温度を21±4、および55±20%の湿度で、個別に収容した。ゲージパッドを有するポリプロピレントレイを各ゲージの真下に置いて、いずれの食物のこぼれた量 (spillage) を検出した。動物を逆位相の明-暗サイクル (照明は、09.30~17.30時までの8時間で消す) に保持し、その間、部屋は赤色光によって照射し

50

た。動物は、2週間の順化期間中、標準的な粉末状のラット食餌および水道水に自由に接近させた。該食餌は、アルミニウムふたが付いたガラス製の食餌用広口瓶中に含めた。各ふたは3～4cmの穴を有して、食物に接近可能とした。動物、食餌用広口瓶、および水ボトルを、暗期間の開始時に秤量した（最も近い0.1gまで）。食餌用広口瓶および水ボトルを、動物に本発明の化合物を投与した1、2、4、6および24時間後に連続して測定して、そしてベースラインでの処置群の間のいずれかの有意な差違をビヒクル-処置のコントロールと比較した。

【0221】

選択した本発明の化合物は、用量が100mg/kg以下で、1個以上の時点で統計学的に有意な過食症の効果を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D	417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04
C 0 7 F	9/6558 (2006.01)	C 0 7 F 9/6558
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 マシュー・ファイフ

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート

(72)発明者 リサ・ガードナー

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート

(72)発明者 ジョン・キング - アンダーウッド

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート

(72)発明者 マーティン・プロクター

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート

(72)発明者 クリストル・ラサミソン

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート

(72)発明者 カレン・スコフィールド

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート

(72)発明者 ジェラード・ヒュー・トーマス

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特表2002-532497(JP, A)

国際公開第02/014271(WO, A1)

特開2000-143623(JP, A)

特開平11-236372(JP, A)

国際公開第05/044797(WO, A1)

国際公開第04/054974(WO, A1)

国際公開第04/018453(WO, A1)

特表2000-505089(JP, A)

特表2003-507378(JP, A)

国際公開第02/068417(WO, A1)

特表2002-504127(JP, A)

特表2002-528447 (JP, A)

特表2000-511903 (JP, A)

特表2002-543067 (JP, A)

Combinatorial Chemistry & High Throuput Screening, 2000年, vol.3, p.43-50

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/14

C07D 413/04

C07D 413/06

C07D 413/14

C07D 417/04

C07D 417/14

C07F 9/6558

A61K 31/4439

A61K 31/4545

A61K 31/496

A61K 31/497

A61K 31/506

A61K 31/675

A61P 3/04

A61P 3/10

A61P 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)