

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6038037号  
(P6038037)

(45) 発行日 平成28年12月7日(2016.12.7)

(24) 登録日 平成28年11月11日(2016.11.11)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 213/74	(2006.01) C07D 213/74
C07D 401/12	(2006.01) C07D 401/12 C S P
C07D 401/14	(2006.01) C07D 401/14
A61K 31/444	(2006.01) A61K 31/444
C07D 417/14	(2006.01) C07D 417/14

請求項の数 33 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-538052 (P2013-538052)
(86) (22) 出願日	平成23年11月9日(2011.11.9)
(65) 公表番号	特表2014-500252 (P2014-500252A)
(43) 公表日	平成26年1月9日(2014.1.9)
(86) 國際出願番号	PCT/CN2011/082004
(87) 國際公開番号	W02012/062210
(87) 國際公開日	平成24年5月18日(2012.5.18)
審査請求日	平成26年11月7日(2014.11.7)
(31) 優先権主張番号	201010535640.4
(32) 優先日	平成22年11月9日(2010.11.9)
(33) 優先権主張国	中国(CN)

(73) 特許権者	513114858 フチエン ハイシ ファーマシューティカルズ, インク. 中華人民共和国 フチエン、フチョウ、ツアンシャン ディストリクト、チンシャン インダストリアル パーク、ノース チンチョウ 20
(73) 特許権者	512278320 ペータ ファーマシューティカルズ カンパニー リミテッド 中華人民共和国 311100、ジェージアン、ハンジョ、ユーハン、ホンフン ロード 589

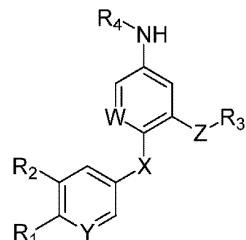
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】キナーゼ活性を増加させるための化合物とその応用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)



式(I)

[上式中、

W と Y は独立して N 又は C-H から選択され；

X は O 又は S から選択され；

Z は C-H<sub>2</sub>、N-H、O 又は S から選択され；R<sub>1</sub> は -H、アルカニル、置換アルカニル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、C(=O)R<sub>5</sub>、SR<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> 又はハロアルキルからなる群から選択され； R<sub>5</sub> は低級アルカニル、置換低級アルカニル

10

20

、アルコキシ、置換アルコキシ又はN R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>からなる群から選択され；R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は-H、低級アルカニル、置換低級アルカニルからなる群から独立して選択されるか、又はR<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は一緒になって3から6員環、又は置換された3から6員環を形成し得；

R<sub>2</sub>は-H、アルカニル、置換アルカニル、ハロゲン又はハロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>3</sub>は置換アルカニル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub>はヘテロアリール又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、式(I)中のN Hに結合しているヘテロアリールの1個のオルト原子がNである]の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその溶媒和物。

【請求項2】

WはC Hである、請求項1の化合物。

【請求項3】

YはC Hであり、XはOであり、ZはC H<sub>2</sub>である、請求項2の化合物。

【請求項4】

YはNである、請求項2の化合物。

【請求項5】

XはOである、請求項4の化合物。

【請求項6】

ZはC H<sub>2</sub>である、請求項5の化合物。

【請求項7】

WはNであり、YはC Hであり、XはOであり、ZはC H<sub>2</sub>である、請求項1の化合物。

【請求項8】

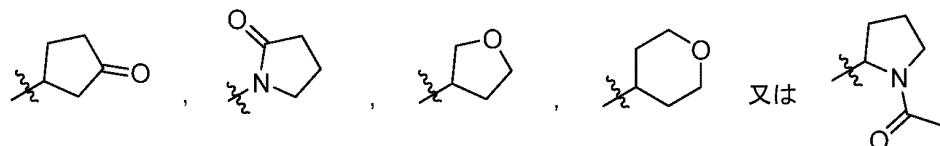
R<sub>1</sub>は-H、低級アルカニル、置換低級アルカニル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、低級アルキニル、置換低級アルキニル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ又は置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシから選択される、請求項1から7の何れか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R<sub>2</sub>は-Hであり；R<sub>3</sub>はシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；R<sub>4</sub>は置換された5又は6員環のヘテロアリールから選択される、請求項8の化合物。

【請求項10】

R<sub>3</sub>は



から選択される、請求項9の化合物。

【請求項11】

R<sub>4</sub>は置換された5又は6員環のヘテロアリールから選択され、一個の置換基がC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>カルボキシレートである、請求項10の化合物。

【請求項12】

R<sub>1</sub>はC(=O)R<sub>5</sub>、S R<sub>5</sub>、S O<sub>2</sub> R<sub>5</sub>又はハロアルキルから選択され；R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルカニル、置換C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルカニル、N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ又は置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシから選択される、請求項1から7の何れか一項に記載の化合物。

【請求項13】

R<sub>2</sub>は-Hであり；R<sub>3</sub>はシクロアルカニル、置換シクロアルカニル、ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロシクロアルキルから選択され；R<sub>4</sub>は置換された5又は6員環のヘ

10

20

30

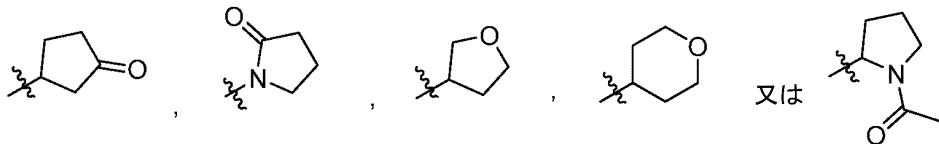
40

50

テロアリールから選択される、請求項 1 2 の化合物。

【請求項 1 4】

R<sub>3</sub> は



又は

から選択される、請求項 1 3 の化合物。

10

【請求項 1 5】

R<sub>1</sub> は C ( = O ) R<sub>5</sub> であり； R<sub>5</sub> は N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> である、請求項 1 3 の化合物。

【請求項 1 6】

R<sub>1</sub> は S O<sub>2</sub> R<sub>5</sub> であり； R<sub>5</sub> は C<sub>1 - 3</sub> アルカニルから選択される、請求項 1 3 の化合物。

【請求項 1 7】

R<sub>4</sub> は置換された 5 又は 6 員環のヘテロアリールから選択され、一個の置換基が C<sub>1 - 3</sub> カルボキシレートである、請求項 1 5 又は 1 6 の化合物。

【請求項 1 8】

R<sub>6</sub> と R<sub>7</sub> は - H、C<sub>1 - 4</sub> アルカニル又は置換 C<sub>1 - 4</sub> アルカニルから独立して選択される、請求項 1 2 の化合物。

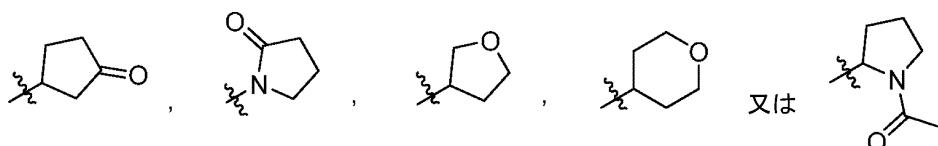
20

【請求項 1 9】

R<sub>6</sub> と R<sub>7</sub> は一緒にになって O 又は S から選択されるヘテロ原子を含む 3 から 6 員環又は置換された 3 から 6 員環を形成し得る、請求項 1 2 の化合物。

【請求項 2 0】

R<sub>3</sub> は、



又は

30

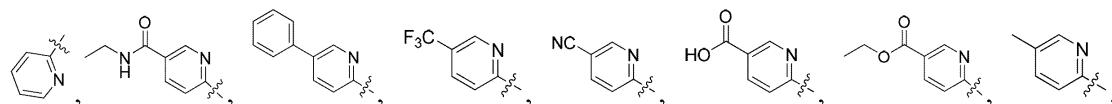
から選択される、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

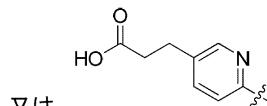
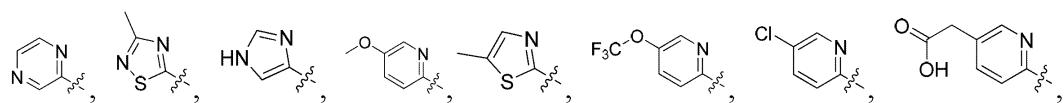
R<sub>4</sub> は 5 若しくは 6 員環のヘテロアリール又は置換された 5 若しくは 6 員環のヘテロアリールである、請求項 2 0 の化合物。

【請求項 2 2】

R<sub>4</sub> は



40



又は

から選択される、請求項 2 1 の化合物。

50

## 【請求項 2 3】

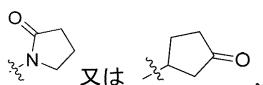
$R_1$  は低級アルカニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C(=O)R_5$  又は $SO_2R_5$  であり、 $R_5$  は低級アルカニル、又は $NR_6R_7$  から選択され、 $R_6$  及び $R_7$  は- $H$ 、低級アルカニルから独立して選択されるか、又は、 $R_6$  及び $R_7$  は一緒になって 3 から 6 員環を形成し得る、請求項 2 2 の化合物。

## 【請求項 2 4】

$R_2$  は、 $H$ 、又はハロゲンから選択される、請求項 2 3 の化合物。

## 【請求項 2 5】

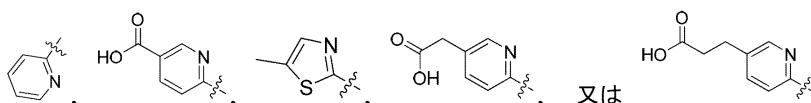
$R_3$  は



10

から選択され、

$R_4$  は



から選択される、請求項 2 4 の化合物。

## 【請求項 2 6】

20

$R_2$  は- $H$  であり、 $R_1$  は $C(=O)NR_6R_7$  又は $SO_2R_5$  であり； $R_5$  は $C_{1-3}$  アルカニルから選択される、請求項 2 4 又は 2 5 の化合物。

## 【請求項 2 7】

化合物が、

1 - (2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルアミノ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

$N$  - エチル - 6 - (4 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチニアミド；

1 - (2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (5 - フェニルピリジン - 2 - イルアミノ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

30

1 - (2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イルアミノ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

6 - (4 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチノニトリル；

6 - (4 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチン酸；

エチル 6 - (4 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチネート；

1 - (5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

40

1 - (2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

1 - (5 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

1 - (5 - (1H - イミダゾール - 4 - イルアミノ) - 2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

1 - (5 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

1 - (2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン；

50

1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 N - エチル - 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチニアミド ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - フェニルピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチノニトリル ;  
 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチニアミド ;  
 エチル 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチネート ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 5 - ( 1H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( モルホリノスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 N - エチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメトキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 エチル 6 - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 3 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチネート ;  
 3 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 3 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 3 - ( 5 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 3 - ( 5 - ( 1H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 3 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 N - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 N - エチル - 6 - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ニコチニアミド ;  
 N - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - フェニルピリジン - 2 - アミン ;  
 N - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

ミン；

6 - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ニコチノニトリル；

6 - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ニコチニ酸；

エチル 6 - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニルアミノ ) ニコチネート；

N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - アミン；

N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニル ) ピラジン - 2 - アミン；

3 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニル ) - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - アミン；

N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニル ) - 1H - イミダゾール - 4 - アミン；

5 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニル ) チアゾール - 2 - アミン；

エチル 6 - ( 3 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) フエニルアミノ ) ニコチネート；

1 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン；

1 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン；

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン； 1 - ( 2 - ( 5 - ( 1H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン；

1 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン；

4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - N 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) - N 3 - ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン；

4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - N 3 - ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) - N 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン；

4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - N 1 - ( ピリミジン - 4 - イル ) - N 3 - ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン；

3 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエニルチオ ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ ) フエニル ) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - アミン；

N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエニルチオ ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ ) フエニル ) - 1H - イミダゾール - 4 - アミン；

5 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエニルチオ ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ ) フエニル ) チアゾール - 2 - アミン；

エチル 6 - ( 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) フエニルアミノ ) ニコチネート；

N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) フエノキシ ) ベンズアミド；

N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) - 4 - ( ピラジ

10

20

30

40

50

ン - 2 - イルアミノ) フエノキシ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル) メチル) フエノキシ) ベンズアミド ;  
 4 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ) - 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル) メチル) フエノキシ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル) メチル) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルアミノ) フエノキシ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ) フエノキシ) ピコリンアミド ;  
 5 - ( 4 - ( 5 - ( エチルカルバモイル) ピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フエノキシ) - N , N - ジメチルピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - ( 5 - フェニルピリジン - 2 - イルアミノ) フエノキシ) ピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルアミノ) フエノキシ) ピコリンアミド ;  
 5 - ( 4 - ( 5 - シアノピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フエノキシ) - N , N - ジメチルピコリンアミド ;  
 6 - ( 4 - ( 6 - ( ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) ニコチン酸 ;  
 エチル 6 - ( 4 - ( 6 - ( ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) ニコチネート ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 4 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フエノキシ) ピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ) フエノキシ) ピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 4 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フエノキシ) ピコリンアミド ;  
 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フエノキシ) - N , N - ジメチルピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 4 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フエノキシ) ピコリンアミド ;  
 2 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) ピリジン - 3 - イル) 酢酸 ;  
 3 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イルオキシ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) ピリジン - 3 - イル) プロピオン酸 ;  
 5 - ( 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フエノキシ) - N , N - ジメチルピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 5 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イルオキシ) ベンズアミド ;  
 6 - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フエノキシ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - N - エチルニコチンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 5 - ( 5 - フェニルピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イルオキシ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 3 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ) ベンズアミド ;  
 4 - ( 5 - ( 5 - シアノピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イルオキシ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;

10

20

30

40

50

6 - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ニコチン酸 ;  
 6 - ( 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニルアミノ ) ニコチン酸 ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) フエノキシ ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエノキシ ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエノキシ ) ベンズアミド ;  
 4 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエノキシ ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエノキシ ) ベンズアミド ;  
 6 - ( 3 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) フエニルアミノ ) ニコチン酸 ;  
 4 - ( 2 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) フエノキシ ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;  
 4 - ( 2 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) フエノキシ ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;  
 2 - ( 6 - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 酢酸 ;  
 3 - ( 6 - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸 ;  
 2 - ( 6 - ( 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 酢酸 ;  
 3 - ( 6 - ( 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フエニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸 ;  
 2 - ( 6 - ( 3 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) フエニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 酢酸 ;  
 3 - ( 6 - ( 3 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フエノキシ ) フエニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸 ;  
 2 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フエニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 酢酸 ;  
 3 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フエニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸 ;  
 2 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フエニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 酢酸 ;  
 又は 3 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フエニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸

から選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 2 8】

治療的有効量の請求項 1 から 2 7 の何れか一項に記載の化合物の少なくとも 1 個、及び少なくとも 1 個の薬学的に許容可能な賦形剤、アジュバント又は担体を含む、薬学的組成

10

20

30

40

50

物。

【請求項 2 9】

医薬の製造における請求項 1 から 2 7 の何れか一項に記載の化合物又は請求項 2 8 に記載の薬学的組成物の少なくとも 1 個の使用。

【請求項 3 0】

医薬が動物又はヒトにおけるグルコキナーゼレベル又は活性の調節のために使用され得る、請求項 2 9 の使用。

【請求項 3 1】

医薬が 2 型糖尿病又はその関連疾患の治療及び / 又は予防のために使用され得る、請求項 2 9 に記載の使用。

10

【請求項 3 2】

医薬が 1 型糖尿病又はその関連疾患の治療及び / 又は予防のために使用され得る、請求項 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 3】

医薬が肥満又はその関連疾患の治療及び / 又は予防のために使用され得る、請求項 2 9 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明はグルコキナーゼ活性を増加させるための化合物と医薬の製造におけるその使用に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

グルコキナーゼ ( G K ) は、 4 個の哺乳類のヘキソキナーゼの一つ ( ヘキソキナーゼ I V ) である。ヘキソキナーゼは解糖における第一段階の酵素であり、グルコースからグルコース六リン酸への反応を触媒する。その発現の際、グルコキナーゼは基本的に肝臓及び脾臓ベータ細胞に限られ、これらの細胞におけるグルコース代謝の律速段階を制御しており、それゆえ、全身の糖代謝において重要な役割を果たす。肝臓におけるグルコキナーゼと脾臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、スプライシングの差異により、 N 末端 15 アミノ酸配列に関して互いに異なるが、酵素特性に関しては同じである。グルコキナーゼ以外の他の 3 個のヘキソキナーゼ ( I 、 I I 、 I I I ) の酵素活性は、多くとも 1 mM のグルコース濃度において飽和するが、グルコースに対するグルコキナーゼの K m は 8 mM であり、生理学的血糖値に近い。正常な血糖値 ( 5 nM ) から食後の増加した血糖値 ( 10 から 15 mM ) への血糖値の変化に従って、細胞内グルコース代謝がグルコキナーゼによって加速される。

30

【0 0 0 3】

10 年前から、グルコキナーゼが脾臓ベータ細胞及び肝臓におけるグルコースセンサーとして作用し得るという仮説が提唱されている ( 例えば、 D 等の「脾臓ベータ細胞のグルコースセンサーとして同定されたグルコキナーゼのコンピューターモデリング」、 American Journal Physiology, V247 (3Pt2), 1984, p527~536 を参照されたい。 ) 。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果は、グルコキナーゼが全身のグルコース恒常性において実際に重要な役割を果たすことを明らかにしている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊されたマウスは誕生直後に死亡したが、他方、正常マウス又はグルコキナーゼが過度に発現している糖尿病マウスは、血糖値が低下している。グルコース濃度の増加に伴い、脾臓ベータ細胞の反応と肝臓細胞の反応は、お互いに異なるが、双方ともに血糖値の減少に向かう。脾臓ベータ細胞は、インスリンをより分泌するようになり、肝臓はそこでグリコゲンとして保存するために糖を取り込み、同時に糖放出を低下させる。

40

【0 0 0 4】

その趣旨で、グルコキナーゼの酵素活性の変化は、肝臓と脾臓ベータ細胞を回する哺乳類グルコース恒常性において重要な役割を果たす。若年発症成人型糖尿病 ( M O D Y 2 )

50

と呼ばれる若年性糖尿病の場合、グルコキナーゼ遺伝子の変異が見出され、グルコキナーゼ活性低下は血糖値増加を引き起します（例えば、Vionnet等、「グルコキナーゼ遺伝子におけるナンセンス変異が早期発症非インスリン依存性糖尿病を引き起す」、Nature Genetics, Vol. 356, 1992, pp.721-722を参照されたい）。他方、グルコキナーゼ活性を増加させる変異を有する家系が見出されており、その家系の人々は低血糖値兆候を示す。

【0005】

これらから、グルコキナーゼはグルコースセンサーとして作用し、ヒトにおけるグルコース恒常性において重要な役割を果たす。他方、グルコキナーゼセンサー系を利用することによる血糖値の制御は、2型糖尿病患者の多くで可能であり得る。グルコキナーゼ活性化物質は膵臓ベータ細胞にてインスリン分泌促進効果を有すると期待され、肝臓における糖取り込みの加速と糖放出阻害作用を有する。したがって、それは、2型糖尿病患者にとって有用であり得る。

【0006】

最近、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼが、ラットの脳、特に、視床下部腹内側部（VMH）において局所的に限定的に発現することが明らかにされている。約20%のVMHにおける神経細胞はグルコース応答性ニューロンと呼ばれ、以前は体重制御において重要な役割を果たし得ると考えられていた。グルコースがラットの脳に投与された際、摂取量が低下する；しかし、グルコース代謝が、グルコサミン、グルコースアナログの脳内投与によって遅延する際、過食症を引き起こす。

【0007】

電気生理学実験から、生理学的グルコース濃度変化（5から20mM）に従って、グルコース応答性ニューロンが活性化されることが認められるが、グルコース代謝がグルコサミン等によって阻害される際、その作用が遅延する。VMHにおけるグルコース濃度感受性系では、膵臓ベータ細胞におけるインスリン分泌のようなグルコース媒介機構が期待される。したがって、肝臓と膵臓ベータ細胞に加え、VMHのグルコキナーゼ活性化のための物質は、血糖値の正常化だけでなく、2型糖尿病患者において問題である肥満の解決のために有用であり得る。

【0008】

上記から、グルコキナーゼ活性化効果を有する化合物が糖尿病の治療及び／又は予防のため、又は網膜症、ネフロパシー、神経症、虚血性心筋症、動脈硬化症のような糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防のため、更には肥満の治療及び／又は予防のために有用である。

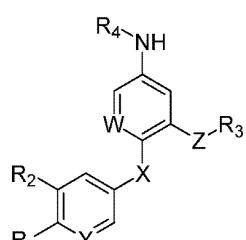
【発明の概要】

【0009】

本発明は、グルコキナーゼ活性の増加のための化合物と、医薬の製造におけるその使用を提供する。

【0010】

本発明は下式（I）の化合物を提供する。該化合物は式（I）



式(I)

[上式中、

WとYは独立してN又はCから選択され；

10

20

30

40

50

X は O 又は S から選択され；

Z は C、N、O 又は S から選択され；

R<sub>1</sub> は -H、アルカニル、置換アルカニル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、C (=O) R<sub>5</sub>、S R<sub>5</sub>、S O<sub>2</sub> R<sub>5</sub> 又はハロアルキルからなる群から選択され； R<sub>5</sub> は低級アルカニル、置換低級アルカニル、アルコキシ、置換アルコキシ又はN R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> からなる群から選択され； R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は -H、低級アルカニル、置換低級アルカニルからなる群から独立して選択されるか、又は R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は一緒になって 3 から 6 員環、又は置換された 3 から 6 員環であり；

R<sub>2</sub> は -H、アルカニル、置換アルカニル、ハロゲン又はハロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>3</sub> は置換アルカニル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub> はヘテロアリール又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、式 (I) 中の NH に結合しているヘテロアリールの少なくとも 1 個のオルト原子が N である] の化合物、その薬学的に許容可能な塩、その溶媒和物、そのキレート、その非共有錯体、又は上記の化合物のプロドラッグ、又は上記の任意の形態の混合物を含む。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の好ましい実施態様では、W は C である。

20

【0012】

本発明の特に好ましい実施態様では、W は C であり、Y は C である。本発明のより好ましい実施態様では、W は C であり、Y は C であり、X は O である。本発明の更により好ましい実施態様では、W は C であり、Y は C であり、X は O であり Z は C である。

【0013】

本発明の別の特に好ましい実施態様では、W は C であり、Y は N である。本発明のより好ましい実施態様では、W は C であり、Y は N であり、X は O である。本発明の更により好ましい実施態様では、W は C であり、Y は N であり、X は O であり、Z は C である。

【0014】

本発明の好ましい実施態様では、W は N である。

30

【0015】

本発明の特に好ましい実施態様では、W は N であり、Y は C である。本発明のより好ましい実施態様では、W は N であり、Y は C であり、X は O である。本発明の更により好ましい実施態様では、W は N であり、Y は C であり、X は O であり、Z は C である。

【0016】

本発明の別の特に好ましい実施態様では、W は N であり、Y は N である。本発明のより好ましい実施態様では、W は N であり、Y は N であり、X は O である。本発明の更により好ましい実施態様では、W は N であり、Y は N であり、X は O であり、Z は C である。

【0017】

本発明の好ましい実施態様では、X は O である。

40

【0018】

本発明の好ましい実施態様では、Y は C である。

【0019】

本発明の好ましい実施態様では、Y は N である。

【0020】

本発明の好ましい実施態様では、Z は N である。

【0021】

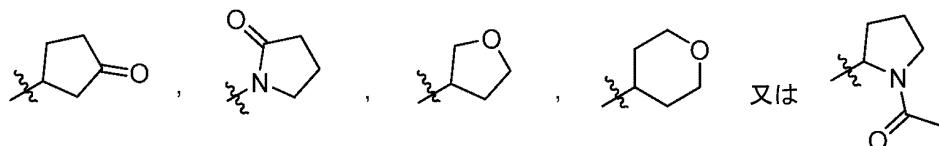
本発明のより好ましい実施態様では、R<sub>1</sub> は -H、低級アルカニル、置換低級アルカニル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、低級アルキニル、置換低級アルキニル、C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシ又は置換 C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルコキシから選択される。本発明の特に好ましい実施

50

態様では、 $R_1$  は -H、低級アルカニル、置換低級アルカニル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、低級アルキニル、置換低級アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ又は置換  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される； $R_2$  は -H であり； $R_3$  はシクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される；及び $R_4$  は 5- 又は 6-員環のヘテロアルキルである。

## 【0022】

本発明のより好ましい実施態様では、 $R_1$  は



10

から選択される。

## 【0023】

本発明のより好ましい実施態様では、 $R_3$  は -H、 $C_{1-3}$  アルカニル、置換  $C_{1-3}$  アルカニル、 $C_{1-3}$  アルコキシル又は置換  $C_{1-3}$  アルコキシルある。

## 【0024】

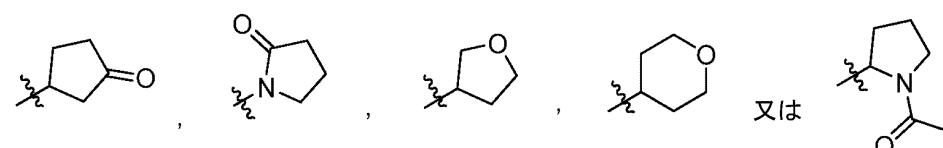
本発明の更に別のより好ましい実施態様では、 $R_1$  は -H である。

## 【0025】

本発明の更に別のより好ましい実施態様では、 $R_1$  は  $C(=O)R_5$ 、 $SR_5$ 、 $SO_2R_5$  又はハロアルキルから選択され、 $R_5$  は  $C_{1-3}$  アルカニル、置換  $C_{1-3}$  アルカニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、置換  $C_{1-6}$  アルコキシ又は  $NR_6R_7$  から選択される。本発明の特に好ましい実施態様では、 $R_1$  は  $C(=O)R_5$ 、 $SR_5$ 、 $SO_2R_5$  又はハロアルキルから選択され； $R_5$  は  $C_{1-3}$  アルカニル、置換  $C_{1-3}$  アルカニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、置換  $C_{1-6}$  アルコキシ又は  $NR_6R_7$  から選択され、 $R_6$  と  $R_7$  は独立して -H、低級アルカニル、置換低級アルカニルから選択され、又は  $R_6$  と  $R_7$  は一緒になって 3 から 6 員環又は置換された 3 から 6 員環を形成してもよく； $R_2$  は -H であり； $R_3$  はシクロアルカニル、置換シクロアルカニル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキルから選択され； $R_4$  は 5- 又は 6- 員環のヘテロアリールである。本発明のより好ましい実施態様では、 $R_3$  は

20

30



から選択される。

## 【0026】

本発明の更により好ましい実施態様では、 $R_1$  は  $C(=O)R_5$  であり、 $R_5$  は  $NR_6R_7$  であり、 $R_6$  と  $R_7$  は独立して -H、低級アルカニル、置換低級アルカニルから選択されるか、又は  $R_6$  と  $R_7$  は一緒になって 3 から員環又は置換された 3 から 6 員環を形成してもよい。本発明の別の更により好ましい実施態様では、 $R_1$  は  $C(=O)R_5$  であり、 $R_5$  は  $C_{1-3}$  アルカニルである。

40

## 【0027】

本発明の別のより好ましい実施態様では、 $R_1$  は  $C(=O)R_5$ 、 $SR_5$ 、 $SO_2R_5$  又はハロアルキルから選択され、 $R_5$  は  $C_{1-3}$  アルカニル、置換  $C_{1-3}$  アルカニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、置換  $C_{1-6}$  アルコキシ又は  $NR_6R_7$  から選択され、 $R_6$  と  $R_7$  は独立して -H、 $C_{1-4}$  アルカニル又は置換  $C_{1-4}$  アルカニルから選択される。

## 【0028】

50

本発明の更に別の更により好ましい実施態様では、R<sub>1</sub>はC(=O)R<sub>5</sub>、SR<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>又はハロアルキルから選択され、R<sub>5</sub>はC<sub>1-3</sub>アルカニル、置換C<sub>1-3</sub>アルカニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、置換C<sub>1-6</sub>アルコキシ又はNR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>から選択され、R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>は一緒になって3から6員環又は置換された3から6員環を形成してもよい。好ましくは、3から6員環又は置換された3から6員環はO又はSから選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環である。

## 【0029】

本発明のより好ましい実施態様では、R<sub>2</sub>は-Hである。

## 【0030】

本発明のより好ましい実施態様では、R<sub>2</sub>は低級アルカニル又は置換低級アルカニルから選択される。 10

## 【0031】

本発明のより好ましい実施態様では、R<sub>2</sub>はハロアルキルであり、より好ましくは、ハロメチル、ハロエチル又はハロプロピルである。

## 【0032】

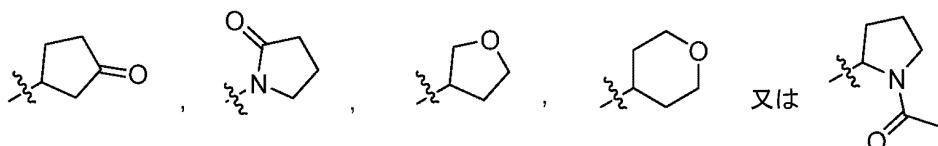
本発明のより好ましい実施態様では、R<sub>3</sub>は置換低級アルカニル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、低級アルキニル又は置換低級アルキニルから選択される。好ましくは、R<sub>3</sub>は置換C<sub>1-3</sub>アルカニル、C<sub>2-4</sub>アルケニル又は置換C<sub>2-4</sub>アルケニルから選択される。 20

## 【0033】

本発明のより好ましい実施態様では、R<sub>3</sub>はシクロアルカニル、置換シクロアルカニル、ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロシクロアルキルから選択される。

## 【0034】

本発明のより好ましい実施態様では、R<sub>3</sub>は



から選択される。 30

## 【0035】

本発明の別のより好ましい実施態様では、R<sub>4</sub>は5-又は6-員環ヘテロアリールである。

## 【0036】

最も好ましくは、本発明の化合物は、

1-(2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン；

N-エチル-6-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチニアミド； 40

1-(2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-フェニルピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン；

1-(2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン；

6-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチノニトリル；

6-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチン酸；

エチル-6-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチネート； 50

1 - ( 5 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( 6 - ( メチルスルホニル )  
 ピリジン - 3 - イルオキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( ピラジン -  
 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 5 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( 6 - ( メ  
 チルスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 5 - ( 1H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 6 - ( メチルスルホニル )  
 ピリジン - 3 - イルオキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 5 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( 6 - ( メチルスルホニル )  
 ピリジン - 3 - イルオキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - メチル  
 チアゾール - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( ピリジン - 2  
 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 N - エチル - 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 -  
 オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチンアミド ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - フェニル  
 ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - ( トリフ  
 ルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソ  
 ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチノニトリル ;  
 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソ  
 ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチン酸 ;  
 エチル 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2  
 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチネート ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - メチルピ  
 リジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( ピラジン - 2  
 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 3 - メチル -  
 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 5 - ( 1H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピ  
 リジン - 3 - イルオキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - メチルチ  
 アゾール - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 2 - ( 6 - ( モルホリノスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - ( ト  
 リフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 N - エチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 5 - ( ト  
 リフルオロメトキシ ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ ) - 5 - ( 5 - クロロピ  
 リジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 2 - オン ;  
 エチル 6 - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 3 - ( ( 3 - オキソシク  
 ロベンチル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチネート ;  
 3 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( 5 - メチルチアゾール - 2  
 - イルアミノ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 3 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェノキシ ) - 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ  
 ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 3 - ( 5 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( メ  
 チルスルホニル ) フェノキシ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

3 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 3 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) シクロペンタノン ;  
 N - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 N - エチル - 6 - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ニコチンアミド ;  
 N - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - フェニルピリジン - 2 - アミン ;  
 N - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 6 - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ニコチノニトリル ;  
 6 - ( 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ニコチノニトリル ;  
 エチル 6 - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチネート ;  
 N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フェニル ) ピラジン - 2 - アミン ;  
 3 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フェニル ) - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - アミン ;  
 5 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) フェニル ) チアゾール - 2 - アミン ;  
 エチル 6 - ( 3 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) フェニルアミノ ) ニコチネート ;  
 1 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン ;  
 1 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン ;  
 1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン ; 1 - ( 2 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン ;  
 1 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - 5 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) ベンジル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン ;  
 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - N 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) - N 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン ;  
 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - N 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - N 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン ;  
 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フエノキシ ) - N 1 - ( ピリジン - 4 - イル ) - N 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン ; 50

3 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニルチオ ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニルチオ ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - アミン ;  
 5 - メチル - N - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニルチオ ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) チアゾール - 2 - アミン ;  
 エチル 6 - ( 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル ) フェノキシ ) - 3 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチネート ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) フェノキシ ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) - 4 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) フェノキシ ) ベンズアミド ;  
 4 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) フェノキシ ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - ( ( 3 - オキソシクロペンチル ) メチル ) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 5 - ( 4 - ( 5 - ( エチルカルバモイル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェノキシ ) - N , N - ジメチルピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 5 - フェニルピリジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 5 - ( 4 - ( 5 - シアノピリジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェノキシ ) - N , N - ジメチルピコリンアミド ;  
 6 - ( 4 - ( 6 - ( ジメチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチン酸 ;  
 エチル 6 - ( 4 - ( 6 - ( ジメチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ニコチネート ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 4 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 4 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェノキシ ) - N , N - ジメチルピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 5 - ( 4 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェノキシ ) ピコリンアミド ;  
 2 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( ジメチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 酢酸 ;  
 3 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( ジメチルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) ブロピオン酸 ;  
 5 - ( 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 50

- 1 - イル) メチル) フェノキシ) - N , N - ジメチルピコリンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 5 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イルオキシ ) ベンズアミド ;  
 6 - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イルアミノ ) - N - エチルニコチンアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 5 - ( 5 - フェニルピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イルオキシ ) ベンズアミド ;  
 N , N - ジメチル - 4 - ( 3 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル ) - 5 - ( 5 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 2 - イルオキシ ) ベンズアミド ;

4 - ( 5 - ( 5 - シアノピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イルオキシ ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;

6 - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ニコチン酸 ;

6 - ( 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェニルアミノ ) ニコチン酸 ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル ) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) ベンズアミド ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェノキシ ) ベンズアミド ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 5 - イルアミノ ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェノキシ ) ベンズアミド ;

4 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルアミノ ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェノキシ ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;

N , N - ジメチル - 4 - ( 4 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェノキシ ) ベンズアミド ;

6 - ( 3 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) メチル ) - 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) フェニルアミノ ) ニコチン酸 ;

4 - ( 2 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) メチル ) - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;

4 - ( 2 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) メチル ) - 4 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) フェノキシ ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;

2 - ( 6 - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 醋酸 ;

3 - ( 6 - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) - 5 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸 ;

2 - ( 6 - ( 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 醋酸 ;

3 - ( 6 - ( 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) - 3 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸 ;

2 - ( 6 - ( 3 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) メチル ) - 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 醋酸 ;

3 - ( 6 - ( 3 - ( ( 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) メチル ) - 4 - ( 4 - ( ジメチルカルバモイル) フェノキシ ) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸 ;

2 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 醋酸 ;

10

20

30

40

50

3 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸 ;

2 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) 酢酸 ;

o r 3 - ( 6 - ( 4 - ( 6 - ( メトキシメチル ) ピリジン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) プロピオン酸

から選択される。

【 0 0 3 7 】

10

我々は本発明の何れかの化合物が 5 mM のグルコースの存在下、 50 μM 以下のグルコキナーゼ活性化 EC<sub>50</sub> 値を有することを見出した。特に、本発明の化合物は、 5 mM のグルコースの存在下、 5 μM 以下のグルコキナーゼ活性化 EC<sub>50</sub> 値を有する。

【 0 0 3 8 】

本発明はまた少なくとも一個の式 ( I ) の化合物を検体に投与することにより動物又はヒトにおけるグルコキナーゼ値を調節する方法を提供する。

【 0 0 3 9 】

本発明は更に検体に式 ( I ) の化合物の治療的有効量の化合物を投与することにより 2 型糖尿病又はその関連疾患を治療するための方法を提供する。本発明は更に検体に式 ( I ) の化合物の治療的有効量の化合物を投与することにより 1 型糖尿病又はその関連疾患を治療するための方法を提供する。

20

【 0 0 4 0 】

本発明は更に検体に式 ( I ) の化合物の治療的有効量の化合物を投与することにより肥満又はその関連疾患を治療するための方法を提供する。

【 0 0 4 1 】

本発明は医薬を製造における本発明の式 ( I ) の化合物の使用をまた提供する。特に、本発明は、動物又はヒトにおけるグルコキナーゼ値又は活性を調節するための医薬の製造における式 ( I ) の化合物の使用を提供する。

【 0 0 4 2 】

本発明は更に 2 型糖尿病又はその関連疾患の治療及び / 又は予防のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物に使用を提供する。

30

【 0 0 4 3 】

本発明は更に 1 型糖尿病又はその関連疾患の治療及び / 又は予防のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物に使用を提供する。

【 0 0 4 4 】

本発明は更に肥満又はその関連疾患の治療及び / 又は予防のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物に使用を提供する。

【 0 0 4 5 】

本発明はまた更に治療的有効量の一個以上の式 ( I ) の化合物、及び少なくとも一個の薬学的に許容可能な賦形剤、アジュバント又は担体を含む薬学的組成物を提供する。

40

【 0 0 4 6 】

本発明は更に医薬の製造における薬学的組成物の使用を提供する。特に、本発明は更に動物又はヒトにおけるグルコキナーゼ値又は活性の調節のための医薬の製造における薬学的組成物の使用を提供する。

【 0 0 4 7 】

本発明は更に 2 型糖尿病及び / 又はその関連疾患の治療又は予防のための医薬の製造における薬学的組成物の使用を提供する。

【 0 0 4 8 】

本発明は更に 1 型糖尿病及び / 又はその関連疾患の治療又は予防のための医薬の製造における薬学的組成物の使用を提供する。

50

## 【0049】

本発明は更に肥満び／又はその関連疾患の治療又は予防のための医薬の製造における薬学的組成物の使用を提供する。

## 【0050】

更に、本発明はまた更に検体に治療的有効量の本発明の薬学的組成物を投与することにより動物又はヒトにおけるグルコキナーゼ値又は活性を調節する方法を提供する。

## 【0051】

本発明はまた更に検体に治療的有効量の本発明の薬学的組成物を投与することにより、2型糖尿病又はその関連疾患を治療及び／又は予防するための医薬を提供する。

## 【0052】

本発明はまた更に検体に治療的有効量の本発明の薬学的組成物を投与することにより、1型糖尿病又はその関連疾患を治療及び／又は予防するための医薬を提供する。

## 【0053】

本発明はまた更に検体に治療的有効量の本発明の薬学的組成物を投与することにより、肥満又はその関連疾患を治療及び／又は予防するための医薬を提供する。

## 【0054】

ここで使用する場合、以下の強調した用語は以下の意味を有することを意図する：

## 【0055】

「 $C_{m-n}$ 」（ここで、mとnは整数）は、炭素原子を包括的にm個からn個含む基を意味する。例えば、 $C_{1-3}$ は1、2又は3個の炭素原子を含む基を意味する。

## 【0056】

「n員環」又は「n-員環」（nは整数）は、環における原子数を意味する。例えば、ピリジルは6員環アリールである。

## 【0057】

「アルキル」なる擁護は、親のアルカン、アルケン又はアルキンから单一の炭素原子から一個の水素原子を除くことにより誘導された、飽和又は不飽和、分岐又は直鎖の一価炭化水素基を意味する。飽和の具体的なレベルが意図される際は、「アルカニル」、「アルケニル」又は「アルキニル」との用語が使用される。典型的なアルキル基は、限定されるものではないが、メチル、エチル、エテニル、エチニル、プロパン-1-イル及びプロパン-2-イルのようなプロピル、ブタン-1-イル、ブタン-2-イル、2-メチル-ブロパン-1-イル、2-メチル-ブロパン-2-イル、tert-ブチル等のようなブチルを含む。特定の実施態様では、アルキル基は1から20個の炭素原子を含む。ここで使用される場合、「低級アルキル」なる用語は、1から6個の炭素原子を含むアルキル基を意味する。典型的なアルキル基は、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、s-ブチル、ペンチル、ネオペンチル又はヘキシルを含む。

## 【0058】

「アルコキシ」は、Rがアルキルである-O-Rを意味する。典型的なアルコキシは、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブチルオキシ、シクロヘキシリオキシ等を含む。ここで使用される場合、「低級アルコキシ」なる用語は、1から6個の原子を含むアルコキシ基を意味する。

## 【0059】

「アリール」は親の芳香環系の单一の炭素原子から一個の水素原子を除くことにより誘導された一価の芳香族炭化水素基を意味する。アリールは5及び6員環の炭素環式芳香環、例えば、ベンゼン；少なくとも1個の環が炭素環式及び芳香族である2環式、例えば、ナフタレン、インダン、及びテトラリン；少なくとも1個の環が炭素環及び芳香族である3環式、例えば、フルオレンを含む。例えば、アリールは1以上のN、O、及びSから選択されるヘテロ原子を含む5から7員環ヘテロシクロアルキル環に縮合した5及び6員環の炭素環式芳香環を含む。特定の実施態様では、アリール基は6から10個の炭素原子を含み得る。

10

20

30

40

50

## 【0060】

「ヘテロアリール」は親の複素環式芳香環系の单一の原子から一個の水素原子を除くことにより誘導された一価の複素環式芳香族基を意味する。ヘテロアリールは、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環に存在する5から7員環の芳香族、一以上、例えば、1から4個、又は特定の実施態様では、1から3個のN、O、及びSから選択されるヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である单環式環；及び一以上、例えば、1から4個、又は特定の実施態様では、1から3個のN、O、及びSから選択されるヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である多環式ヘテロシクロアルキル環を含む。特に好ましいヘテロアリール基は、C3-C10ヘテロアリールであり、限定されるものではないが、ピロリル、フラン、チエニル、ピリジニル、ピラニル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、カルバゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ブリニル等を含む。10

## 【0061】

しかし、何れの場合でも、ヘテロアリールとアリールは混同されず、お互いを含まない。従って、上の定義に従えば、ヘテロアリールに縮合した一以上の完全な炭素芳香環はヘテロアリールであるが、アリールではない。

## 【0062】

「シクロアルキル」は飽和又は不飽和であるが、非芳香族の環式アルキル基を意味する。飽和の特定のレベルが意図される場合、「シクロアルカニル」、「シクロアルケニル」又は「シクロアルキニル」なる用語が使用される。典型的なシクロアルキル基は、限定されるものではないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン等から誘導される基を含む。特定の実施態様では、シクロアルキル基は、例えば、C3-C10シクロアルキルのようなC3-C10シクロアルキル基であり得る。20

## 【0063】

「ヘテロシクロアルキル」は、一個以上の炭素原子（及び任意に付随する水素原子）が独立して同一又は異なるヘテロ原子とそれに付随する水素原子と適切に置換されている飽和又は不飽和であるが、非芳香族の環式アルキル基を意味する。炭素原子を置換するための典型的なヘテロ原子は、限定されるものではないが、N、P、O、S、及びSiである。飽和の特定のレベルが意図される場合、「ヘテロシクロアルカニル」又は「ヘテロシクロアルケニル」なる用語が使用される。典型的なヘテロシクロアルキル基は、限定されるものではないが、エポキシド、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等から誘導される基を含む。置換されたヘテロシクロアルキルはまたピペリジニル-N-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニル及び1,1-ジオキソ-1-チオモルホリニルのような、1以上のオキソ(=O)又はオキシド(-O-)置換基を伴う環系を含む。30

## 【0064】

しかし、何れの場合でも、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは、混同されず、お互いを含まない。従って、上の定義に従えば、2環又は多環又はスピロ環式環を形成するように、ヘテロシクロアルキルに縮合している一以上の完全な炭素炭化水素環は、依然ヘテロシクロアルキルとして定義される。40

## 【0065】

「ハロゲン」はフッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)又はヨウ素(I)原子を意味する。

## 【0066】

「ハロ」はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨード基を意味する。

## 【0067】

「置換された」は1以上の水素原子が互いに独立して同一の又は異なる置換基で置換されている基を意味する。典型的な置換基は、限定されるものではないが、X、C<sub>3-20</sub>シクロアルキル、-OR<sub>1-3</sub>、SR<sub>1-3</sub>、=O、=S、-C(O)R<sub>1-3</sub>、-C(S)R50

$R_{1-3}$ 、 $=NR_{1-3}$ 、 $-C(O)OR_{1-3}$ 、 $-C(S)OR_{1-3}$ 、 $-NR_{1-3}R_{1-4}$ 、 $-C(O)NR_{1-3}R_{1-4}$ 、シアノ、ニトロ、 $-S(O)_2R_{1-3}$ 、 $-OS(O_2)OR_{1-3}$ 、 $-OS(O)_2R_{1-3}$ 、 $-OP(O)(OR_{1-3})(OR_{1-4})$ を含み；ここで、それぞれのXは、独立して、ハロゲン(F、Cl、Br or I)であり、 $R_{1-3}$ と $R_{1-4}$ は独立して-H、低級alkyl、低級ハロアルキルから選択される。幾つかの実施態様では、置換基は独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソ-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、t-ブチルオキシ、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、ホルムアルデヒド基、 $-C(OCH_3)$ 、シアノ、ニトロ、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、スルホニル及びアセチルからなる群から選択される。特に好ましい基は、-F、-Cl又は-Brである。 10

#### 【0068】

ここで使用される場合、本発明の「化合物」は、式(I)の化合物、及びその薬学的に許容可能な形態を含む。これらの化合物の薬学的に許容可能な形態は、塩、溶媒和物、非共有複合体、キレート、又はそのプロドラッグ、又は上記の任意の形態の混合物を含む。

#### 【0069】

ここで使用される場合、「薬学的に許容可能な」は、一般的に動物での使用のために、とりわけヒトにおいて使用するために認識されているものを意味する。

#### 【0070】

「治療的有効量」は、疾患、又は疾患又は障害の臨床兆候の少なくとも一つを治療するために検体に投与される際に、疾患、障害、又は兆候のためのこのような治療に十分に影響を与える化合物の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、疾患、障害、及び/又は疾患又は障害の兆候、疾患、障害、及び/又は疾患又は障害の兆候の重大さ、治療される検体の年齢、及び/又は治療される検体の体重に依存して変化し得る。任意の例における適切な量は、当業者にとって明確なものであり得るか、又は常用の実験によって決定することができる。 20

#### 【0071】

本発明は、動物又はヒトにおけるグルコキナーゼ値を制御する化合物と、グルコキナーゼ値又は活性に関連する疾患の治療及び/又は予防のための医薬を製造するためのこれらの化合物の使用を提供する。これらの化合物は、比較的単純な構造、簡便な調製及び際だった治療効果を特徴とする。本発明は低コストで簡易に投与される潜在的薬剤として、より広範囲に適用され得、患者の疾患の治療のための一助となり、生活の質を改善し得る。 30

#### 【実施例】

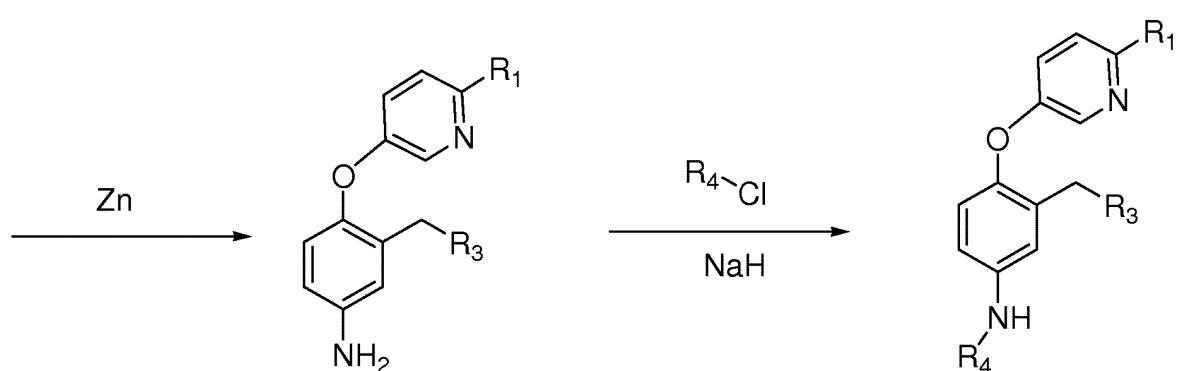
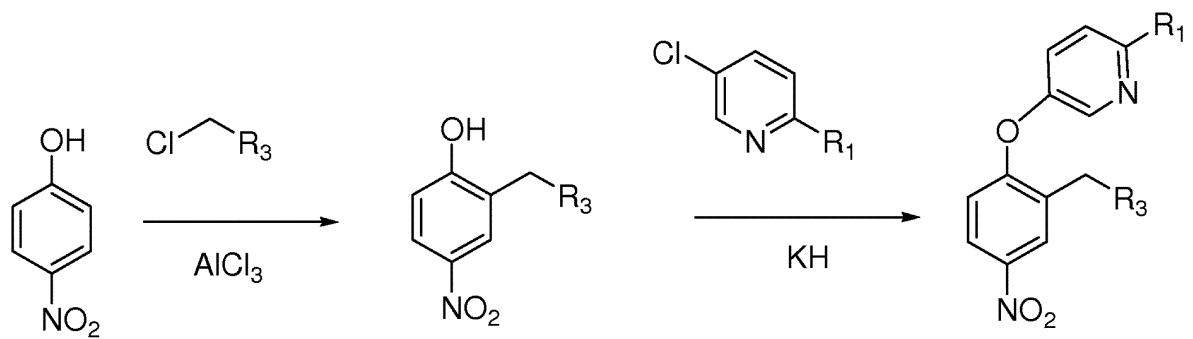
#### 【0072】

本発明は、限定されるものではないが、更に本発明の式(I)の化合物の調製を例証する以下の実施例によって例示される。

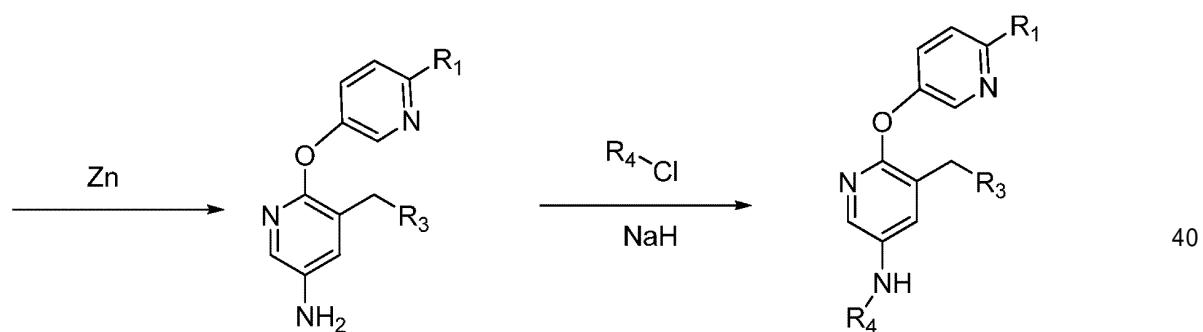
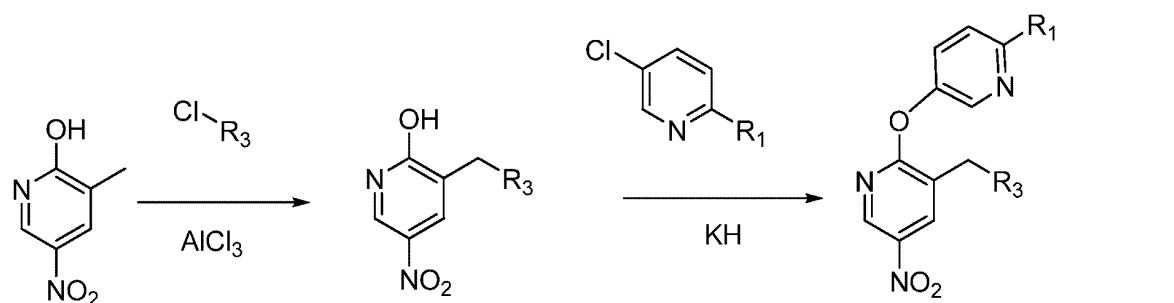
#### 【0073】

以下の実施例は、単純に当業者が十分に理解する手がかりとなる本発明の好ましい実施態様を開示するためにのみ使用されるが、本発明の精神と範囲を限定するために使用されるものではない。本発明の実施例では、アプローチ又は方法等は明細書がなくとも当該分野における慣例的なものである。本発明の化合物は、限定されるものではないが、以下の一般反応スキームの一以上によって調製される： 40

一般スキームI：



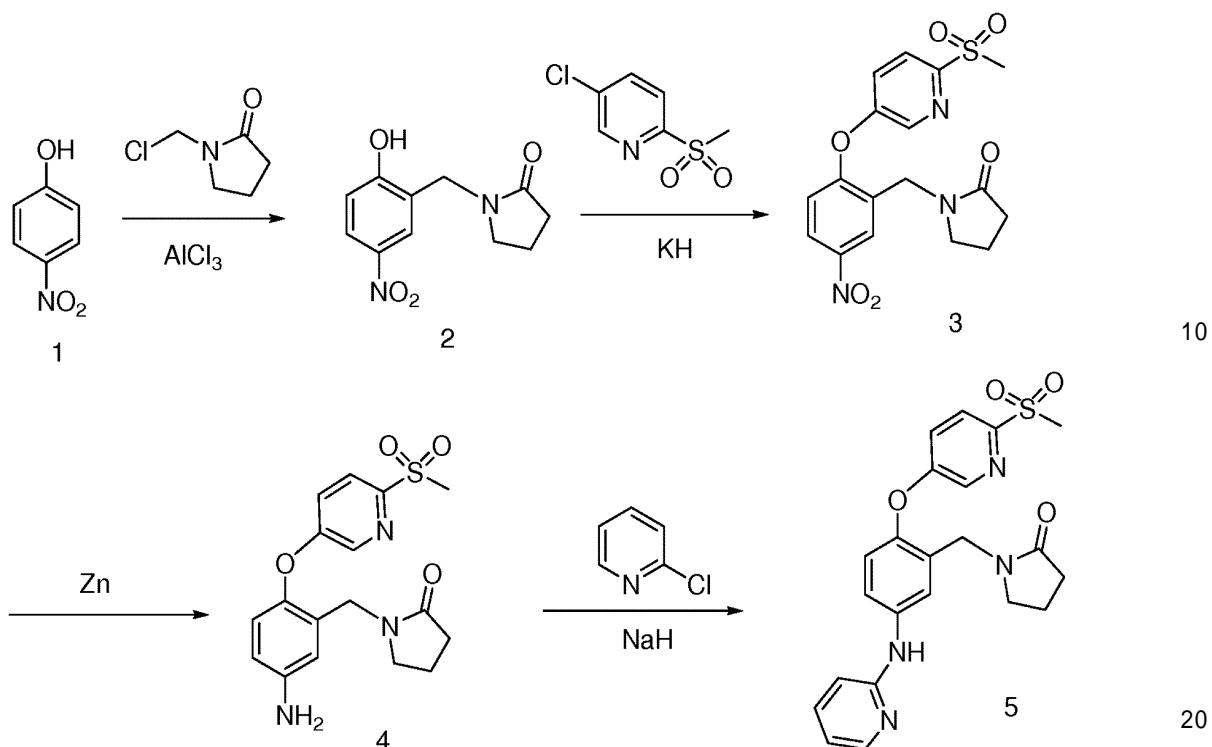
一般スキーム II :



【0074】

実施例 1

1 - (2 - (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルアミノ)ベンジル)ピロリジン - 2 - オン :



窒素ガス下、20 g (144 mmol、1等量)のp-ニトロフェノールを500 mLの反応フラスコに添加し、200 mLの二硫化炭素に溶解し、次いで20 g (144 mmol、1等量)の無水AlCl<sub>3</sub>を添加した。混合物を還流し、19.2 g (144 mmol、1等量)のN-クロロメチルシクロブチルアミドをゆっくりと滴下しながら添加した。2時間後、反応が完了するまで、反応混合物を粉碎した氷に注ぎ、攪拌し、濾過した。濾液をカラムクロマトグラフィーに通し、12.1 gの白色固体2を収率45%で得た。

#### 【0075】

236 mg (1.0 mmol、1等量)の2と20 mLのDMFを反応フラスコ添加し、次いで、71 mgの70%のKH (1.2 mmol、1.2等量)をゆっくりと添加し、1時間rt (室温)で攪拌した。273 mg (1.2 mmol、1.2等量)の5-クロロ-2-メチルスルホニルピリジンを次いで添加し、TLCで反応の完了を確認するまで終夜攪拌し、10 mLの50%エタノールをゆっくりと反応混合物に添加し、反応をクエンチした。溶媒を減圧蒸留によって除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで生成し、180 mgの3を収率50%で得た。

#### 【0076】

400 mg (1.02 mmol、1等量)の3、40 mLのエタノールと70 mgのラネニッケルを100 mLの水素添加装置に添加した。混合物を攪拌し、窒素ガスを2回交換した後、水素圧を4 atmに維持しながら一度水素ガスで置換した。水素ガスが系中に吸収されなくなるまで反応混合物を50 ℃に保持した。濾過により触媒を、減圧蒸留により溶媒を除いた後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、221 mgの4を収率60%で得た。

#### 【0077】

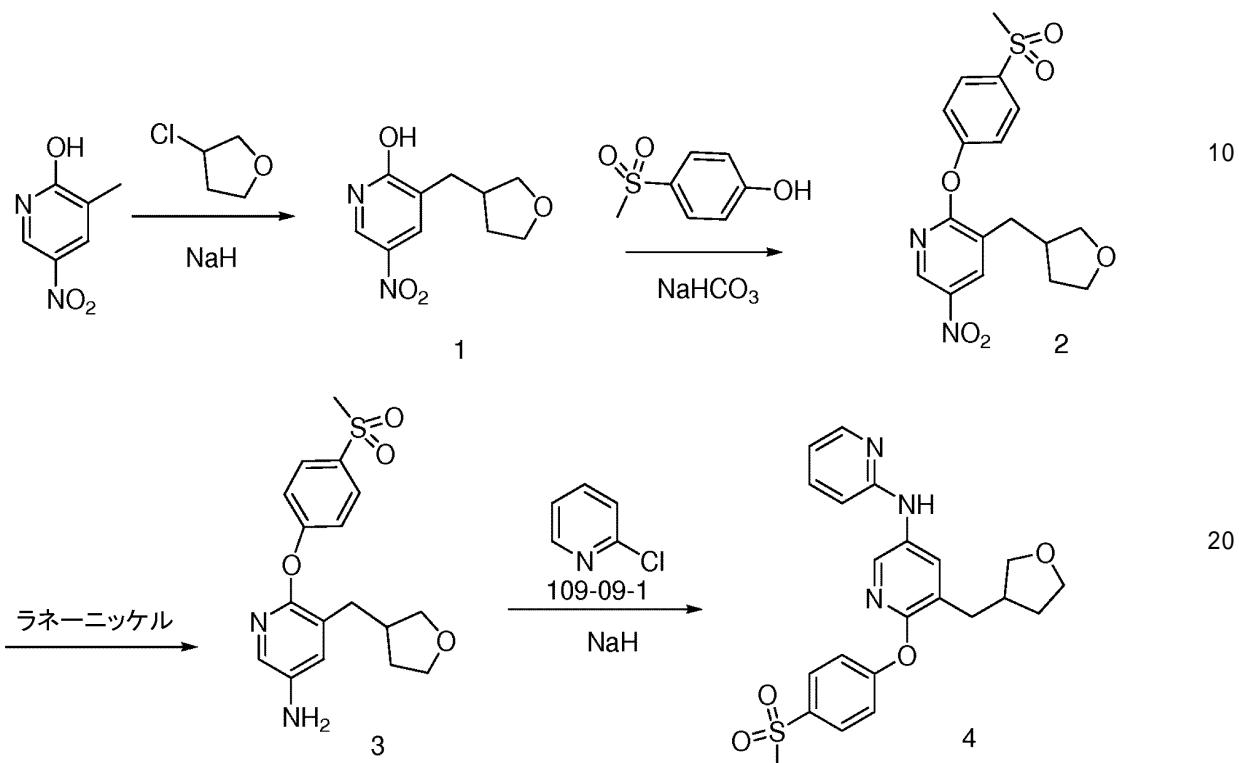
361 mg (1.0 mmol、1等量)の4と20 mLのDMFを反応フラスコに添加し、次いで43 mgの70%のNaH (1.2 mmol、1.2等量)をゆっくりと添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に次いで136 mg (1.2 mmol、1.2等量)の2-クロロピリジンを添加し、TLCで反応完了を確認するまで終夜攪拌した。10 mLの水をゆっくりと添加し反応をクエンチした。溶媒を減圧蒸留により除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、180 mgのLC-MS [M+H]<sup>+</sup> m/z が450

79の最終生成物5を収率40%で得た。

【0078】

実施例35

N-(6-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの合成：



344mg (2.0mmol, 1等量)の3-メチル-5-ニトロ-2-クロロ-ピリジンと20mLのDMFを反応フラスコに添加し、次いで86mgの70%のNaH (2.4mmol, 1.2等量)をゆっくりと添加した。混合物を攪拌し、温度が90になるまで加熱した。反応1時間後、254mg (2.4mmol, 1.2等量)の3-クロロテトラヒドロフランを添加し、TLCで反応完了を確認するまで90で終夜攪拌した。10mLの50%エタノールをゆっくりと添加し反応をクエンチした。溶媒を減圧蒸留により除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、158mgの1を収率33%で得た。

【0079】

窒素ガス下、1.9g (11mmol, 1.1等量)のo-メチルスルホニルフェノール、2.24g (10mmol, 1等量)の1、2.6g (31.5mmol, 3等量)のNaHCO<sub>3</sub>及び50mLのエタノールを反応フラスコに添加し、TLCで反応完了を確認するまで終夜攪拌し、還流した。溶媒を減圧蒸留により除き、残渣をジクロロメタンに溶解し、溶解しない物質を濾過して除き、減圧蒸留して溶媒を除き、更にカラムクロマトグラフィーで精製し、1.3gの黄色固体2を収率34%で得た。

【0080】

400mg (1.06mmol, 1等量)の2、40mLの無水エタノールと70mgのラネーニッケルを100mLの水素添加装置に添加した。混合物を攪拌し、窒素ガスを2回交換した後、水素圧を4atmに維持しながら一度水素ガスで置換した。水素ガスが系中に吸収されなくなるまで反応混合物を50に保持した。濾過により触媒を、減圧蒸留により溶媒を除いた後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、273mgの3を収率74%で得た。

【0081】

10

20

30

40

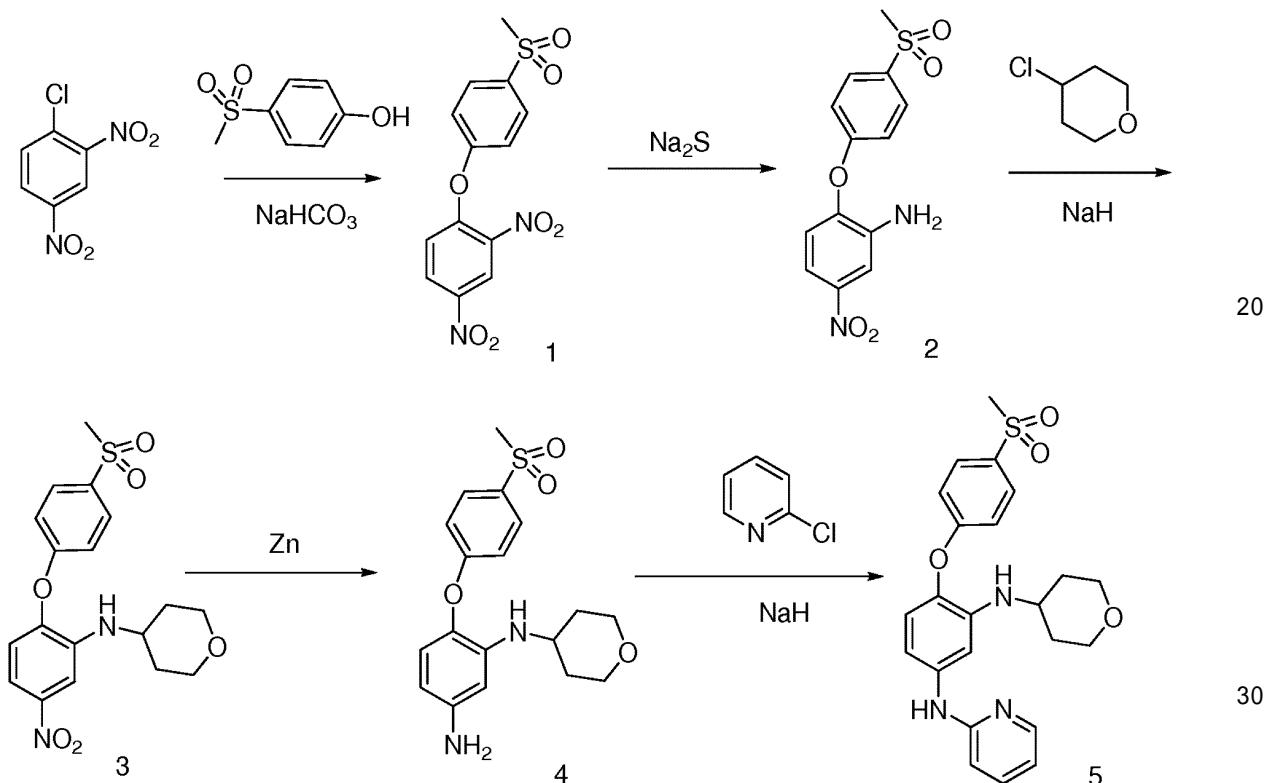
50

348 mg (1.0 mmol、1等量)の3と20mLのDMFを反応フラスコに添加し、次いで43mgの70%のNaH (1.2 mmol、1.2等量)をゆっくりと添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に次いで136mg (1.2 mmol、1.2等量)の2-クロロピリジンを添加し、TLCで反応完了を確認するまで終夜攪拌した。10mLの水をゆっくりと添加し反応をクエンチした。溶媒を減圧蒸留により除き、生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、182mgのLC-MS [M+H]-m/zが427の最終生成物4を収率43%で得た。

## 【0082】

## 実施例53

4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-N1-(ピリジン-2-イル)-N3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,3-ジアミンの合成：



2g (11.6 mmol、1.1等量)の4-(メチル-スルホニル)フェノール、2.1g (10.5 mmol、1等量)の1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン、2.6g (31.5 mmol、3等量)のNaHCO<sub>3</sub>とエタノールを反応フラスコに添加し、攪拌し、終夜還流した。反応が完了後、反応混合物を濾過し、溶媒を除き、塩化メチレンで洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製し1.7gの1を収率50%で得た。

## 【0083】

253mg (3.2 mmol、1.1等量)のNa<sub>2</sub>Sをエタノール中の1g (2.9 mmol、1等量)の1の溶液に添加し、室温で4時間攪拌した。反応が完了後、溶媒を減圧蒸留によって除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、455mgの2を収率50%で得た。

## 【0084】

70mg (1.76 mmol、1等量)のNaHをDMF中の455mg (1.4 mmol、1等量)の2の溶液に添加し、室温で1時間攪拌した。211mg (1.76 mmol、1.1等量)の4-クロロ-2H-テトラヒドロピランを次いで添加し、終夜攪拌した。反応が完了後、水を添加し、次いで全ての溶媒を濾過して除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、942mgの3を収率60%で得た。

## 【0085】

151mg (2.4mmol、2等量)のZnと133mg (1.2mmol、1等量)のCaCl<sub>2</sub>をエタノール中の500mg (1.2mmol、1等量)の溶液に添加し、次いで4時間室温で攪拌した。溶媒を減圧蒸留で除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、230mgの4を収率50%で得た。

## 【0086】

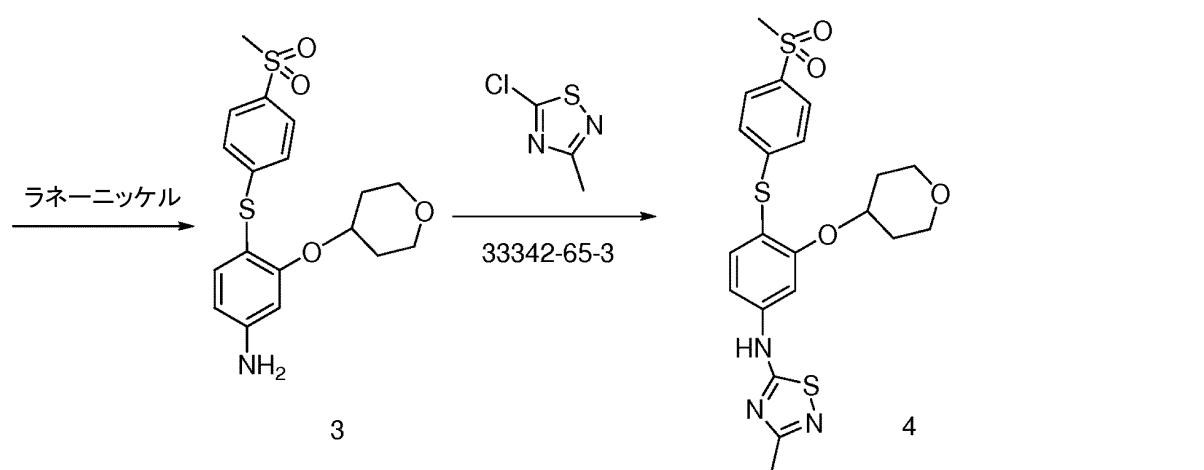
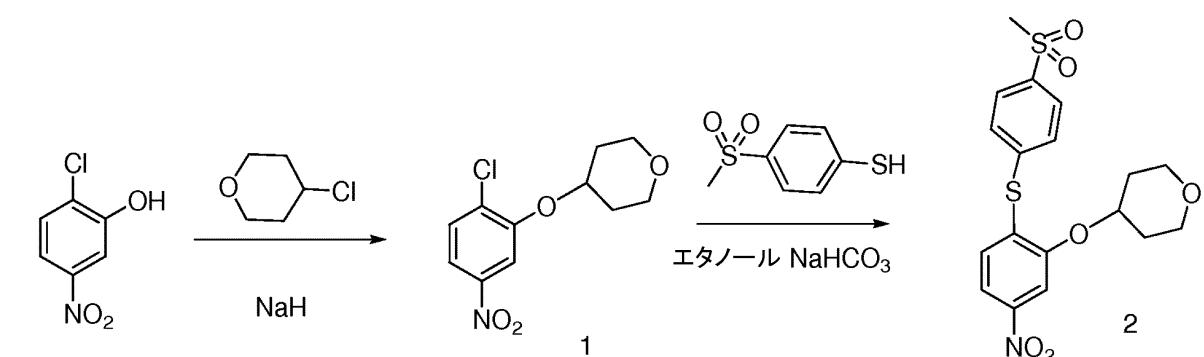
80mg (1.98mmol、1.1等量)のNaHをDMF中の200mg (1.8mmol、1等量)の4の溶液に添加し、室温で1時間攪拌した。次いで、223mg (1.98mmol、1.1等量)の2-クロロ-2H-テトラヒドロピランを添加し、終夜攪拌した。反応が完了後、水を添加し、溶媒を濾過して除いた。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、100mgのLC-MS [M+H]-m/zが441の5を収率40%で得た。

10

## 【0087】

## 実施例56

3-メチル-N-(4-(4-(メチルスルホニル)フェニルチオ)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-1,2,4-チアゾール-5-アミンの合成：



40

440mg (12.7mmol、1.1等量)のNaHをDMF中の2g (11.5mmol、1等量)の2-クロロ-ニトロフェノールの溶液に添加し、室温で1時間攪拌した。1.5g (12.7mmol、1.1等量)の4-クロロ-2H-テトラヒドロピランを次いで添加し、終夜攪拌した。反応が完了後、水を添加し、溶媒を濾過して除いた。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1.7gの1を収率70%で得た。

## 【0088】

1g (3.9mmol、1.1等量)の4-(メチルスルホニル)フェノール、900mg (10.5mmol、1等量)の1-クロロ-0.3-ジニトロベンゼン、882mg (10.5mmol、3等量)のNaHCO<sub>3</sub>とエタノールを反応フラスコに添加し、攪拌し、終夜還流した。反応が完了後、反応混合物を濾過し、溶媒を除き、塩化メチレン

50

で得られた固体を2回洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製し477mgの2を収率30%で得た。

〔 0 0 8 9 〕

93 mg (1.466 mmol, 2等量)のZnと81 mg (0.733 mmol, 1等量)のCaCl<sub>2</sub>をエタノール中の300 mg (0.733 mmol, 1等量)の2の溶液に添加し、次いで4時間室温で攪拌した。溶媒を減圧蒸留で除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、110 mgの3を収率40%で得た。

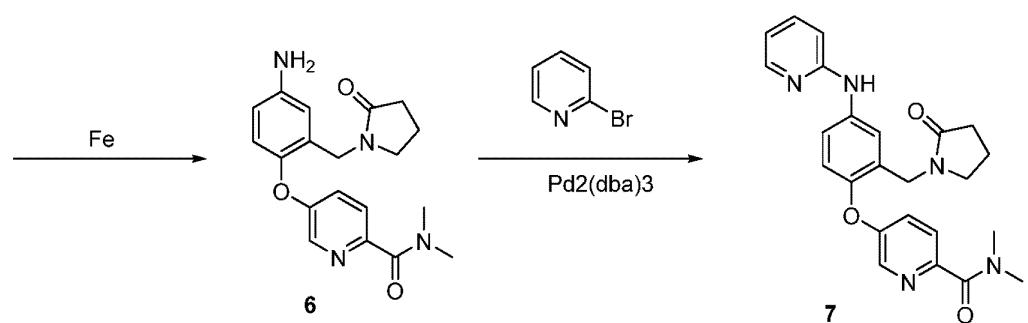
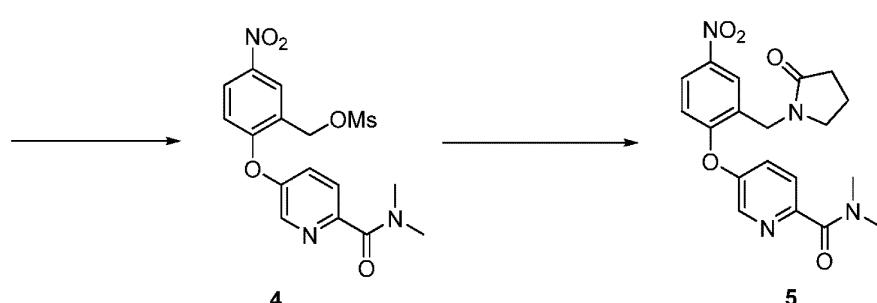
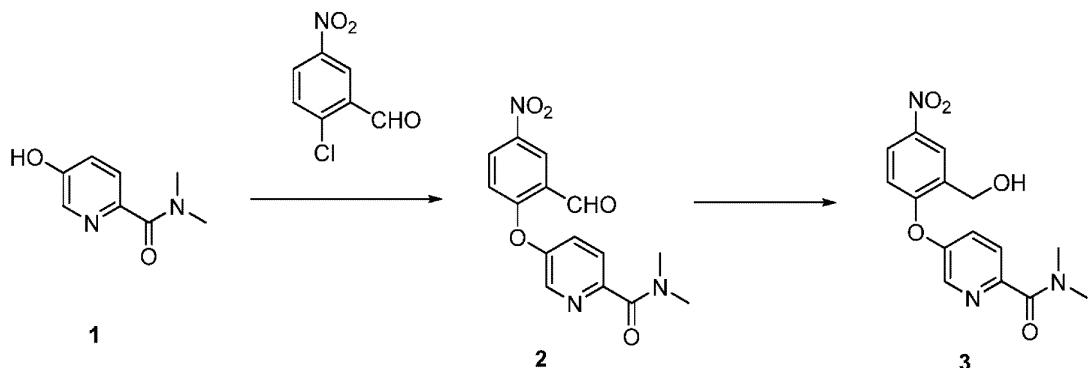
〔 0 0 9 0 〕

12 mg (0.29 mmol, 1.1等量) の NaH を DMF 中の 100 mg (0.266 mmol, 1.1等量) の 3 の溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。267 mg (1.88 mmol, 1.1等量) の 3 - クロロ - 2H - テトラヒドロピランを次いで添加し、終夜攪拌した。反応が完了後、水を添加し、溶媒を濾過して除いた。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、75 mg の LC - MS [M + H] - m/z が 479 の 4 を収率 60 % で得た。

〔 0 0 9 1 〕

### 実施例 6.5

N,N-ジメチル-5-(2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イルアミノ)フェノキシ)ピコリンアミドの合成：



0.59 g (70%油分散) の NaOH を 40 mL の DMF 中の 2.2 g の化合物 1 に添加し、15 分間攪拌した。2.45 g の 2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒ

ドを添加し、混合物を0度で保持し、30分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、得た有機相を食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、溶媒を除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3.80gの2を収率91%で得た。

【0092】

室温で、0.50gのNaBH<sub>4</sub>を200mLのメタノール中の3.80gの2の溶液に添加し、30分間攪拌した。

【0093】

溶媒のメタノールを除去後、水を添加し、次いで酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶媒を除き2.64gの3を収率69%で得た。 10

【0094】

0.46gのトリエチルアミンを20mLのTHF中の0.44gの3の溶液に添加した後、0.23mLの塩化硫酸メチルを滴下して添加し、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を除去し、0.60gの4を得た。143mgの(70%油分散)のNaHを15mLのDMF中の620mgのピロリドンの溶液に添加し、30分間室温で攪拌した。

【0095】

反応混合物を0より下まで冷却し、次いで0.60gの4を添加し、室温で30分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、溶媒を除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、0.39gの5を2段階の収率74%で得た。 20

【0096】

0.39gの5を40mLの水中の0.88gの塩化アンモニウム溶液中に懸濁し、次いで90まで加熱し、0.56gの鉄粉を加え、30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を添加し、次いで酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、溶媒を除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、0.28gの6を収率78%で得た。

【0097】

210mgの6、130mgの2-ブロモピリジン、14mgのPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、21mgのBINAP、147mgのカリウムtert-ブタノール及び2mLのジオキサンを混合し、窒素ガス下、80で終夜反応させた。溶媒を蒸留して除き、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、51mgのLC-MS [M+H]<sup>-</sup> m/z が432の最終生成物7を収率20%で得た。 30

【0098】

表I中に列挙される以下の化合物は、上記の実施例に類似の手順によって調製することができる：

表1

表I

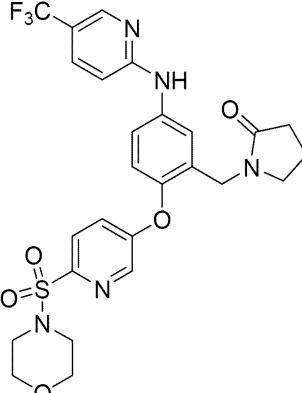
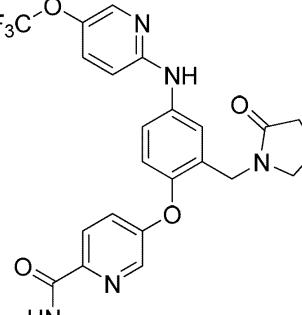
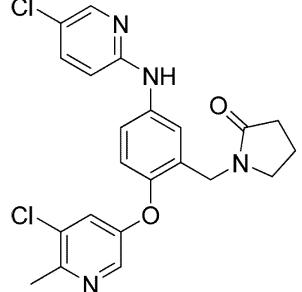
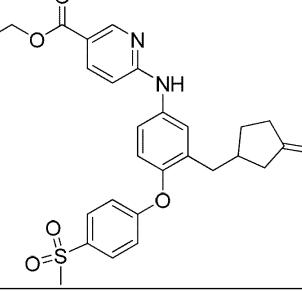
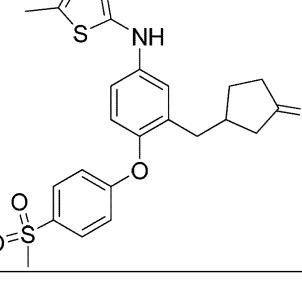
実施例	構造	分子式	分子量	分子名	LC-MS [M+H]( m/z)
2		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	510	N-エチル-6-(4-(6-(メチルスルホニル)ビリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチニアミド	511
3		C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	515	1-(2-(6-(メチルスルホニル)ビリジン-3-イルオキシ)-5-(5-フェニルピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	516
4		C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	506	1-(2-(6-(メチルスルホニル)ビリジン-3-イルオキシ)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	507
5		C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	464	6-(4-(6-(メチルスルホニル)ビリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチノトリル	465

6		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	483	6-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチン酸	484	10
7		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	511	エチル 6-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチネート	512	
8		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	453	1-(5-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	454	20
9		C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	439	1-(2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イルオキシ)-5-(ピロリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	440	30
10		C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	460	1-(5-(3-メチル1,2,4-チアゾール-5-イルアミノ)-2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	461	40

11		C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	427	1-(5-(1H-イミダゾール-4-イルアミノ)-2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	428
12		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	469	1-(5-(5-メトキシピリジン-2-イルアミノ)-2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	470
13		C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	459	1-(2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	460
14		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	404	1-(2-(6-(メキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(ピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	405
15		C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	476	N-エチル-6-(4-(6-(メキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチンアミド	477

16		C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	481	1-(2-(6-(メキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-フェニルピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	482
17		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	472	1-(2-(6-(メキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-(トリフォルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	473
18		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	429	6-(4-(6-(メキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチノニトリル	430
19		C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	448	6-(4-(6-(メキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチノ酸	449
20		C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	477	エチル 6-(4-(6-(メキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチネート	478

21		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	418	1-(2-(6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	419
22		C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	405	1-(2-(6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	406
23		C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	426	1-(2-(6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(3-メチル 1,2,4,7-チアゾール-5-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	427
24		C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	393	1-(5-(1H-イミダゾール-4-イルアミノ)-2-(6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	394
25		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	425	1-(2-(6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	426

26		C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	425	1-(2-(6-(モルホリノスルホニル)ピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	426
27		C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	515	N-エチル-5-(2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-4-(5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)フェノキシ)ピコリンアミド	516
28		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	443	1-(2-(5-クロロ-6-メチルピリジン-3-イルオキシ)-5-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-2-オン	444
29		C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	509	エチル 6-(4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-3-((3-オキソシクロペンチル)メチル)フェニルアミノ)ニコチネート	510
30		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	457	3-(2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-5-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)ベンジル)シクロペンタノン	458

10

20

30

40

31		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	438	3-(2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)ベンジル)シクロヘンタノン	439
32		C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	458	3-(5-(3-メチル1,2,4-チアゾール-5-イルアミノ)-2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)ベンジル)シクロヘンタノン	459
33		C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	426	3-(5-(1H-イミダゾール-4-イルアミノ)-2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)ベンジル)シクロヘンタノン	427
34		C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	505	3-(2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)ベンジル)シクロヘンタノン	506
36		C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	497	N-エチル-6-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イルアミノ)ニコチンアミド	498

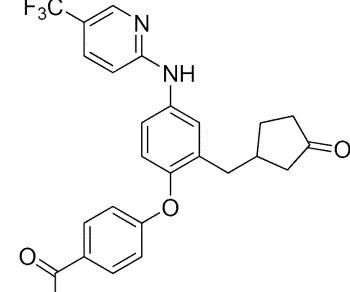
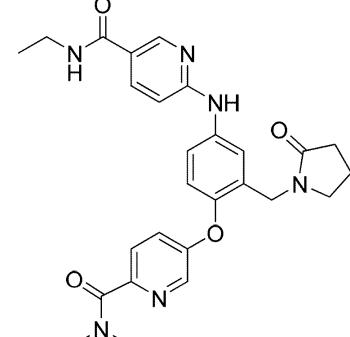
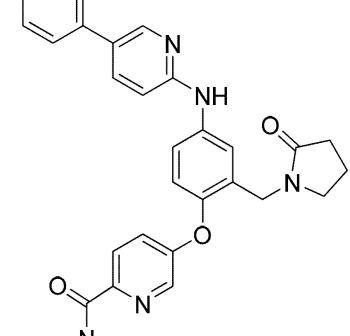
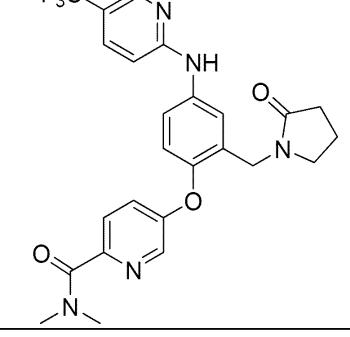


42		$C_{25}H_{25}F_3N_2O_4S$	507	N-(4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン	508
43		$C_{23}H_{25}N_3O_4S$	440	N-(4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニル)ピリジン-2-アミン	441
44		$C_{22}H_{25}N_3O_4S_2$	460	3-メチル N-(4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニル)-1,2,4-チアゾール-5-アミン	461
45		$C_{22}H_{25}N_3O_4S$	428	N-(4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-アミン	429
46		$C_{23}H_{26}N_2O_4S_2$	459	5-メチル N-(4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニル)チアゾール-2-アミン	460

47		C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	538	エチル 6-((1-アセチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)フェニルアミノ)ニコチネート	539
48		C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	534	1-(2-(2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-1-イル)エタノン	535
49		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	467	1-(2-(2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-5-(ピラジン-2-イルアミノ)ベンジル)ピロリジン-1-イル)エタノン	468
50		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	487	1-(2-(5-(3-メチル-1,2,4-チアゾール-5-イルアミノ)-2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)ベンジル)ピロリジン-1-イル)エタノン	488
51		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	455	1-(2-(5-(1H-イミダゾール-4-イルアミノ)-2-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)ベンジル)ピロリジン-1-イル)エタノン	456

52		C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	486	1-(2-(2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)oxy)-5-(5-methylthiazol-2-ylamino)pentyl)acetonitrile	487
54		C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	508	4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-N3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-N1-(5-(trifluoromethyl)pentyl)benzene-1,3-diamine	509
55		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	441	4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-N1-(pyrimidin-4-yl)-N3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzene-1,3-diamine	442
57		C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	446	N-(4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)phenylthio)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-4-amine	447
58		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	477	5-methyl N-(4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)phenylthio)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiazol-2-amine	478

59		C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	502	エチル 6-(4-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)-3-((3-オキソシクロペンチル)メチル)フェニルアミノ)ニコチネート	503
60		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	450	N,N-ジメチル 4-(4-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)-2-((3-オキソシクロペンチル)メチル)フェノキシ)ベンズアミド	451
61		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	430	N,N-ジメチル 4-(2-((3-オキソシクロペンチル)メチル)-4-(ピラジン-2-イルアミノ)フェノキシ)ベンズアミド	431
62		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	451	N,N-ジメチル 4-(4-(3-メチル1,2,4-チアゾール-5-イルアミノ)-2-((3-オキソシクロペンチル)メチル)フェノキシ)ベンズアミド	452
63		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	418	4-(4-(1H-イミダゾール-4-イルアミノ)-2-((3-オキソシクロペンチル)メチル)フェノキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド	419

64		C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	498	N,N-ジメチル 4-((2-((3-オキソシクロヘキサメチル)メチル)-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)フェノキシ)ベンズアミド	499
66		C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	503	5-(4-(5-(エチルカルバモイル)ピリジン-2-イルアミノ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)-N,N-ジメチルピコリンアミド	504
67		C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	508	N,N-ジメチル 5-((2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-4-(5-フェニルピリジン-2-イルアミノ)フェノキシ)ピコリンアミド	509
68		C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	499	N,N-ジメチル 5-((2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)フェノキシ)ピコリンアミド	500

10

20

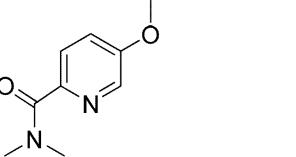
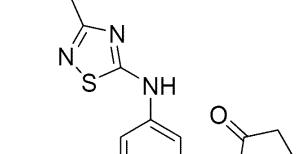
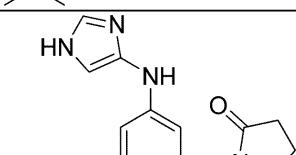
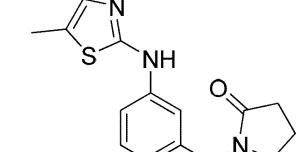
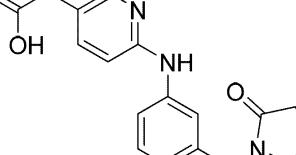
30

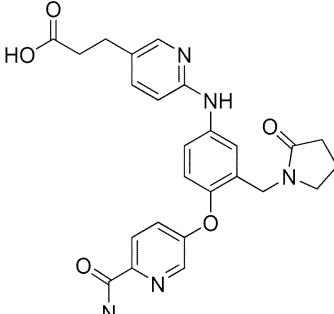
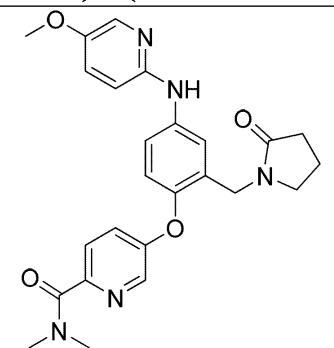
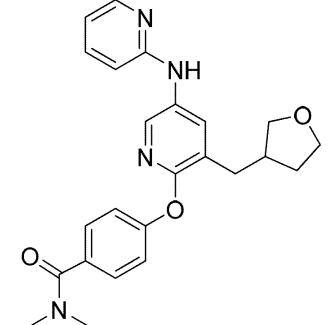
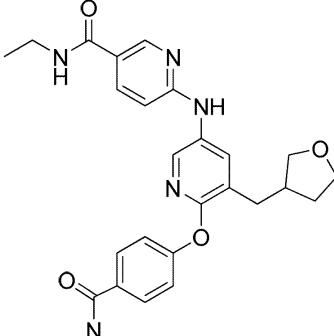
69		C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	456	5-(4-(5-シアノピリジン-2-イルアミノ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)-N,N-ジメチルピコリンアミド	457
70		C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	475	6-(4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチン酸	476
71		C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	504	エチル 6-(4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ニコチネート	505
72		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	446	N,N-ジメチル 5-(4-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)ピコリンアミド	447

10

20

30

73		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	432	N,N-ジメチル 5-(2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-4-(ピラジン-2-イルアミノ)フェノキシ)ピコリンアミド	433
74		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	453	N,N-ジメチル 5-(4-(3-メチル1,2,4-チアゾール-5-イルアミノ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)ピコリンアミド	454
75		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	420	5-(4-(1H-イミダゾール-4-イルアミノ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)-N,N-ジメチルピコリンアミド	421
76		C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	452	N,N-ジメチル 5-(4-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)ピコリンアミド	453
77		C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	490	2-(6-(4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)酢酸	491

78		C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	504	3-(6-(4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)プロピオニ酸	505
79		C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	462	5-(4-(5-メトキシピリジン-2-イルアミノ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)-N,N-ジメチルピロリジンアミド	463
80		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	418	N,N-ジメチル 4-(5-(ピリジン-2-イルアミノ)-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンズアミド	419
81		C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	490	6-(6-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イルアミノ)-N-エチルニコチンアミド	491

10

20

30

82		C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	495	N,N-ジメチル 4-(5-(5-フェニルピリジン-2-イルアミノ)-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンズアミド	496
83		C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	486	N,N-ジメチル 4-(3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ)ベンズアミド	487
84		C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	443	4-(5-(5-シアノピリジン-2-イルアミノ)-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イルオキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド	444
85		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	462	6-(6-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イルアミノ)ニコチン酸	463

10

20

30

40

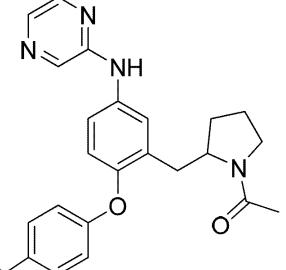
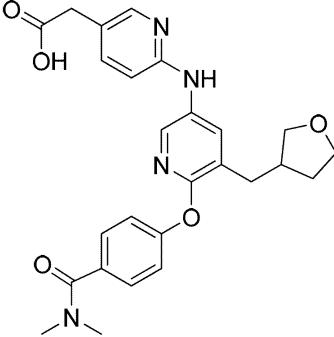
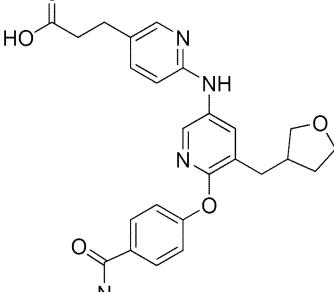
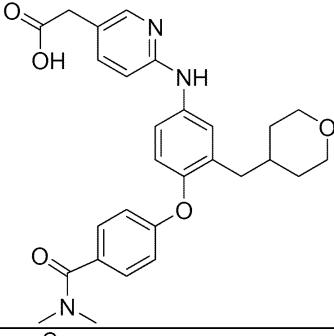
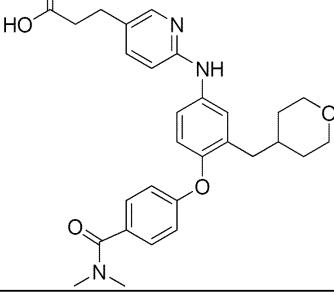


90		C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	421	4-(4-(1H-イミダゾール-4-イ ルアミノ)-2-((テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)メチル)フ エノキシ)-N,N-ジメチルベン ズアミド	422
91		C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	452	N,N-ジメチル 4-(4-(5-メチ ルチアゾール-2-イルアミ ノ)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)メチル)フェノキ シ)ベンズアミド	453
92		C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	503	6-(3-((1-アセチルピロリジン -2-イル)メチル)-4-(ジメチ ルカルバモイル)フェノキシ) フェニルアミノ)ニコチン酸	504
93		C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	527	4-(2-((1-アセチルピロリジン -2-イル)メチル)-4-(5-(トリフ ルオロメチル)ピリジン-2-イ ルアミノ)フェノキシ)-N,N-ジ メチルベンズアミド	528

10

20

30

94		C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	460	4-(2-((1-アセチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-(ピラジン-2-イルアミノ)フェノキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド	461	10
95		C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	477	2-(6-(6-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)酢酸	478	
96		C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	491	3-(6-(6-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)プロピオン酸	492	20
97		C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	490	2-(6-(4-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)酢酸	491	30
98		C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	504	3-(6-(4-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)プロピオン酸	505	40

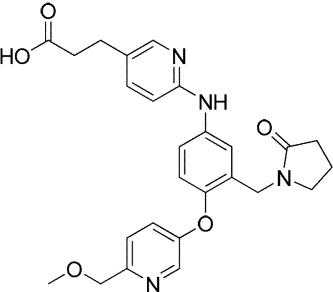
99		C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	517	2-(6-(3-((1-アセチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)酢酸	518
100		C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	531	3-(6-(3-((1-アセチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)プロピオン酸	532
101		C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	497	2-(6-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)酢酸	498
102		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	497	3-(6-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)プロピオ酸	498
103		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	462	2-(6-(4-(6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-3-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)酢酸	463

10

20

30

40

104		C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	477	3-(6-(4-(6-(4-(2-methoxyethyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-3-((2-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl)methyl)phenyl)propanoic acid	478
-----	---	---	-----	---	-----

## 【0099】

10

## 実施例A：グルコキナーゼ活性化アッセイ

最終アッセイ容積は200 μLであり、このアッセイで使用した最終バッファー条件は以下の通りであった：25 mM HEPES、5 mM グルコース、1 mM ATP、2 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM NAD、1 mM DTT、8.5 U/mL G6PDH、100 nM グルコキナーゼ、及び25 mM KC1。バッファーのpHは7.1であった。混合物Aは最初にHEPESバッファー中にKC1、MgCl<sub>2</sub>、DTT及びグルコースを含むように調製された。混合物Bは、NAD及びATPを含むように調製された。DMSO溶液中の試験化合物、混合物A、混合物B及びG6PDHを最初に96ウェルプレートで混合した。グルコキナーゼを次いで添加し反応を開始し、340 nmにおける吸収を5分毎に監視した。グルコキナーゼの活性は、340 nmの吸収変化対時間点から得られる傾きの値から算出されるグルコース6ホスファターゼの初期生成速度によって表された。本発明の化合物はここに記載されるアッセイを使用して測定された50 μMより小さいEC50値を有する。化合物は好ましくは10 nMから10 μMの範囲の、より好ましくは、10 nMから1 μMの範囲のEC50を有する。幾つかの実施例の活性試験の結果を表IIに示す。

20

表II 実施例	EC50, グルコキナーゼ活性化 (μM)
実施例 6	2
実施例 13	2
実施例 65	5
実施例 78	1.5

30

## 【0100】

## 実施例B：耐糖試験

40

マウスを空腹時血糖値に基づいてグループ分けし、次いで30 mg / kgの試験化合物を経口投与した。1時間後、血糖値を測定し、次いで、2 g / kgの投与量のグルコースを投与し、血糖値を30分、60分、120分の時点で監視した。血糖値対時間点から耐糖能が示された。本発明の幾つかの実施例の結果を図1に示す。

## 【0101】

本発明は、その特定の好ましい場合を参照して非常に詳細に記載されたが、他の場合もあり得る。従って、本発明の精神と範囲はここに記載される好ましい場合の記載に限定されるべきではない。要旨と図面、及び開示される何れかの方法又は作業の全ての工程を含む、明細書に開示される全ての特徴は、このような特徴及び/又は工程の少なくとも幾つかが相互に排他的な組み合わせを除いた任意の組み合わせで組み合わせ得る。要旨と図面

50

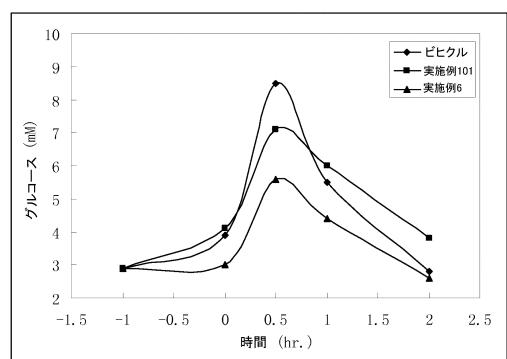
を含む明細書に開示されるそれぞれの特徴は、他に明示的に述べない場合、同一、等価、又は類似の目的に供される代替の特徴によって置換され得る。このように、他に明示的に述べない場合、開示されるそれぞれの特徴は、等価又は類似の特徴の包括的な系の單なる一つの例に過ぎない。ここで記載されるものに加え、本発明の種々の変形が前記から当業者に明確であろう。このような変形もまた添付の請求の範囲の範疇にあることが意図される。本発明のそれぞれの引用文献は、出典明示によりその全体がここに取り込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0102】

【図1】本発明の幾つかの実施例の結果を図1に示す。

【図1】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/497	(2006.01) A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/44	(2006.01) A 6 1 K 31/44
C 0 7 D	277/42	(2006.01) C 0 7 D 277/42
A 6 1 K	31/426	(2006.01) A 6 1 K 31/426
C 0 7 D	241/20	(2006.01) C 0 7 D 241/20
C 0 7 D	285/08	(2006.01) C 0 7 D 285/08
A 6 1 K	31/433	(2006.01) A 6 1 K 31/433
C 0 7 D	233/88	(2006.01) C 0 7 D 233/88
A 6 1 K	31/4164	(2006.01) A 6 1 K 31/4164
C 0 7 D	405/14	(2006.01) C 0 7 D 405/14
C 0 7 D	405/12	(2006.01) C 0 7 D 405/12
A 6 1 K	31/4178	(2006.01) A 6 1 K 31/4178
C 0 7 D	417/12	(2006.01) C 0 7 D 417/12
C 0 7 D	403/12	(2006.01) C 0 7 D 403/12
A 6 1 K	31/5377	(2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/506	(2006.01) A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/4965	(2006.01) A 6 1 K 31/4965
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01) A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	3/04	(2006.01) A 6 1 P 3/04

(73)特許権者 513114869

カン、シンシャン

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース テイーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

(74)代理人 100109726

弁理士 園田 吉隆

(74)代理人 100101199

弁理士 小林 義教

(72)発明者 カン、シンシャン

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース テイーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

(72)発明者 ロン、ウェイ

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース テイーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

(72)発明者 マー、ツンボー

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース テイーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

(72)発明者 ワン、イエンピン

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース テイーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

(72)発明者 シエン、シアオイエン

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース ティーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

(72)発明者 フー、ユンイエン

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース ティーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

(72)発明者 タン、フェンライ

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース ティーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

(72)発明者 ワン、インシアン

中華人民共和国 100176、ベイジン、ターシン、ビジネス デベロップメント エリア、ノース ティーション ストリート 1、ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソフトウェア パーク、ゾーン B、ビルディング 29

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特開昭62-212378 (JP, A)

特開2001-226359 (JP, A)

特表2002-527419 (JP, A)

国際公開第2006/049304 (WO, A1)

国際公開第01/074771 (WO, A1)

特開2002-091324 (JP, A)

国際公開第2010/090875 (WO, A1)

国際公開第2003/026666 (WO, A1)

特表2012-515724 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )