

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-523404

(P2015-523404A)

(43) 公表日 平成27年8月13日(2015.8.13)

(51) Int.Cl.

**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

F 1

C07D 401/12  
A61K 31/4545  
A61P 3/10  
A61P 3/06  
A61P 3/04

テーマコード(参考)

4C063  
4C084  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 167 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-524747 (P2015-524747)  
(86) (22) 出願日 平成25年7月29日 (2013.7.29)  
(85) 翻訳文提出日 平成27年1月30日 (2015.1.30)  
(86) 國際出願番号 PCT/EP2013/065862  
(87) 國際公開番号 WO2014/019967  
(87) 國際公開日 平成26年2月6日 (2014.2.6)  
(31) 優先権主張番号 12179028.1  
(32) 優先日 平成24年8月2日 (2012.8.2)  
(33) 優先権主張國 歐州特許庁 (EP)

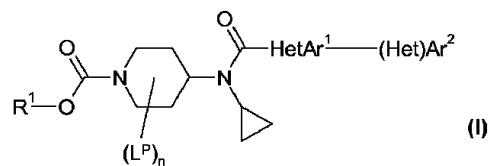
(71) 出願人 503385923  
ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング  
ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173  
(71) 出願人 513224696  
ニューロクライン バイオサイエンシス  
インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92130 サン デイエゴ エル カミノ  
リアル 12780  
(74) 代理人 100092093  
弁理士 辻居 幸一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】N-シクロプロピル-N-ビペリジニルアミド、これらを含有する医薬組成物およびその使用

## (57) 【要約】

本発明は、一般式(I) [式中、R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>、HetAr<sup>1</sup>、(HetAr<sup>1</sup>)Ar<sup>2</sup>およびnは出願の中で定義された通りである]の化合物に関し、この化合物は、有益な薬理学的特性を有し、特にGPR119受容体に結合し、その活性をモジュレートする。

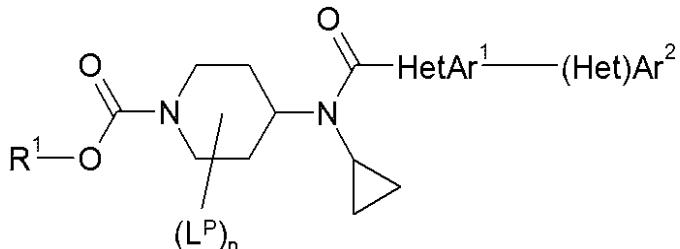


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



[式中、

$R^1$ は、直鎖および分岐鎖の $C_{1-6}$ -アルキルおよび $C_{3-7}$ -シクロアルキルからなる群から選択され、これらのそれぞれは1個または複数のFで置換されていてもよく、 $H_3C$ -、 $FH_2C$ -、 $F_2HC$ -および $F_3C$ -から独立に選択される1個または2個の基で、置換されていてもよく、

$HetAr^1$ は、N、 $NR^N$ 、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ芳香族環からなる群から選択され、各ヘテロ芳香族環は、 $L^Q$ から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^N$ は、独立に、H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-C(=O)-および $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択され、

( $HetAr^2$ )は、a)フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルならびにN、 $NR^N$ 、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ芳香族環(前記フェニル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環のそれぞれは、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環は、1個の基Tで置換されていてもよい)、ならびにb)-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ -アルキルまたは-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{3-6}$ -シクロアルキル基でN原子が置換されている1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル(前記スルホニル基のアルキルおよびシクロアルキル置換基は、F、C<sub>1</sub>、CN、OHおよび $C_{1-3}$ -アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい)からなる群から選択され、

Tは、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-、 $C_{2-6}$ -アルケニル-、 $C_{2-6}$ -アルキニル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-O-、 $C_{1-6}$ -アルキル-S-、HO-C(=O)-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-C(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-C(=O)-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-C(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ -、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-(R^N)N-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、アリール、アリール-O-、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-O-からなる基から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ -、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2-$ 、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

ヘテロアリールは、N、 $NR^N$ 、OおよびSから互いに独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族環であり、

ヘテロシクリルは、4~7員の不飽和または飽和炭素環であり、1個、2個もしくは3個の-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、 $NR^N$ 、O、-C(=O)-、S、-S(=O)-もしくは-S(=O)<sub>2</sub>-によって置き換えられており、かつ/または-C<sub>2</sub>H-基は、Nによ

20

30

40

50

って置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基は、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{NT1}$ は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-6}$ -アルキル-C(=O)-、 $C_{1-6}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる基から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、 $H_3C$ -、HO-および $H_3CO$ -、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリールから独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよい、F、 $C_{1-4}$ -アルキル、NC-、( $H_3C$ )<sub>2</sub>N-C(=O)-、HO-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、シクロプロピル-H<sub>2</sub>C-O-、 $F_3C$ -O-、( $R^N$ )<sub>2</sub>N-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルからなる群から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、 $C_{4-7}$ -シクロアルキル環であり、1個または2個の-CH<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられており、

ヘテロシクリルは、F、 $C_{1-4}$ -アルキル、( $R^N$ )<sub>2</sub>N-、HO-および $C_{1-4}$ -アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、アリールは、フェニルまたはナフチルであり、

ヘテロアリールは、N、NR<sup>N</sup>、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族環であり、

アリール、フェニルおよびヘテロアリールは、1個または複数の置換基 $L^{Ar}$ で置換されていてもよく、

$R^{NT2}$ は、Hまたは $C_{1-6}$ -アルキルであり、あるいは

$R^{NT1}$ および $R^{NT2}$ は、連結して、 $C_{3-6}$ -アルキレン基からなる群から選択される1個の基を形成し、

1個または2個の-CH<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられており、

これは、F、 $C_{1-4}$ -アルキル、HO-( $C_{1-3}$ -アルキル-)、 $H_3C$ -O-( $C_{1-3}$ -アルキル)-、 $F_3C$ -、NC-、( $R^N$ )<sub>2</sub>N-、HO-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-および3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$L^{Ar}$ は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、 $C_{1-4}$ -アルキル-、シクロプロピル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、( $R^N$ )<sub>2</sub>N-C(=O)-、( $R^N$ )<sub>2</sub>N-および $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基から選択され、

各アルキル基は、F、Cl、CN、OHおよび $C_{1-3}$ -アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$L^P$ は、Fまたは $C_{1-3}$ -アルキルであり、アルキル基は、1個または複数のF原子で置換されていてもよく、

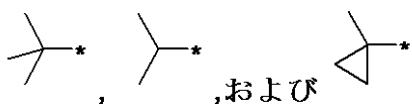
$L^Q$ は、F、Cl、CN、OH、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル-、 $F_2HC$ -、 $F_3C$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2HC$ -O-、 $F_3C$ -O-または $C_{3-7}$ -シクロアルキル-O-であり、

nは、0、1、2、3または4から選択される整数である】  
の化合物、またはその塩。

### 【請求項2】

$R^1$ が、

### 【化2】



10

20

30

40

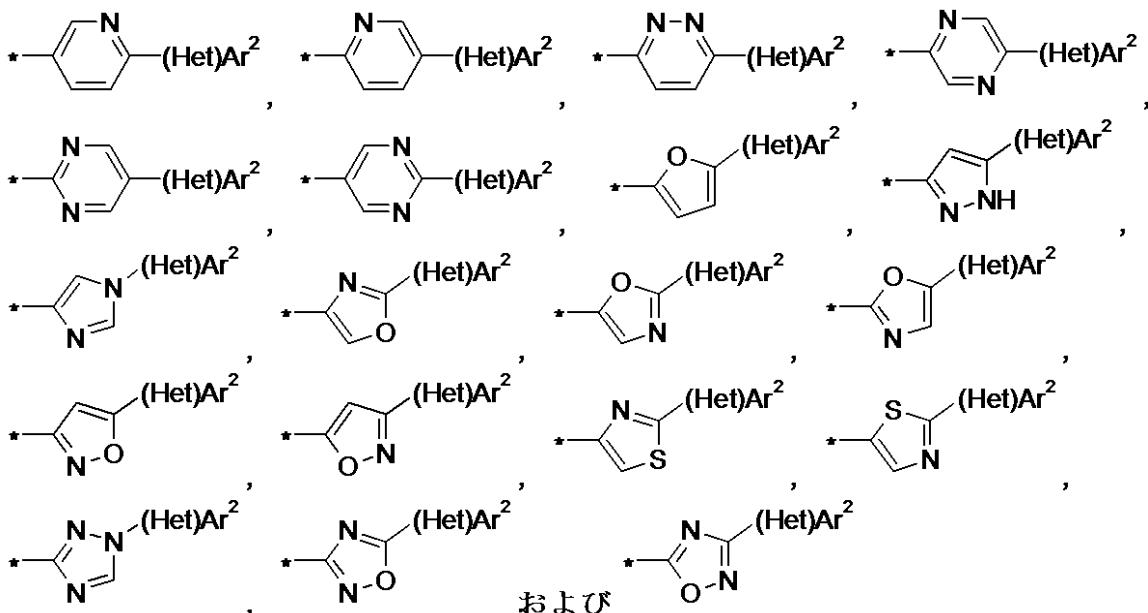
50

からなる群から選択され、これらのそれぞれが、1個～3個のF原子で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$(H_{et}Ar^1)$ が、

【化3】



10

20

からなる群から選択され、各基が、1個の $H_3C$ -基で追加的に置換されていてもよく、 $(H_{et}Ar^2)$ -基が、式Iの化合物内の $H_{et}Ar^2$ -部分の位置を示すために図示されている、請求項1および2に記載の化合物。

【請求項4】

$(H_{et}Ar^2)$ が、フェニル、テトラゾリル、ピリジノニル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チエニルおよびチアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる群から選択され、前記フェニルおよびヘテロ芳香族環が、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリルおよびヘテロ芳香族環が、1個の基Tで置換されていてもよく、

30

前記ヘテロ芳香族環において、1個のNH基の中のH原子が、 $R^N$ によって置き換えられていてもよく、

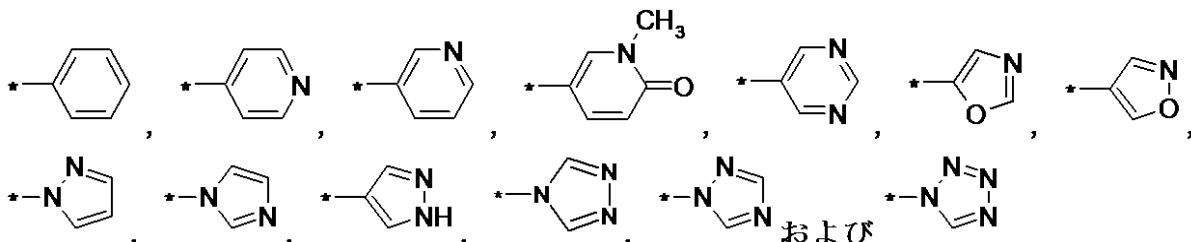
$R^N$ 、Tおよび $L^{Ar}$ が請求項1で定義された通りである、

請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

$(H_{et}Ar^2)$ が、

【化4】



40

からなる群から選択され、各基が、1個の基Tで、および $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、Tおよび $L^{Ar}$ が請求項1で定義され

50

た通りである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 6】**

$n$  が 1 であり、 $L^P$  が  $H_3C$  - または F である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

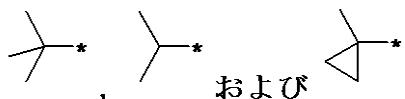
**【請求項 7】**

$n$  が 0 または 1 であり、 $L^P$  が F である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 8】**

$R^1$  が、

**【化 5】**

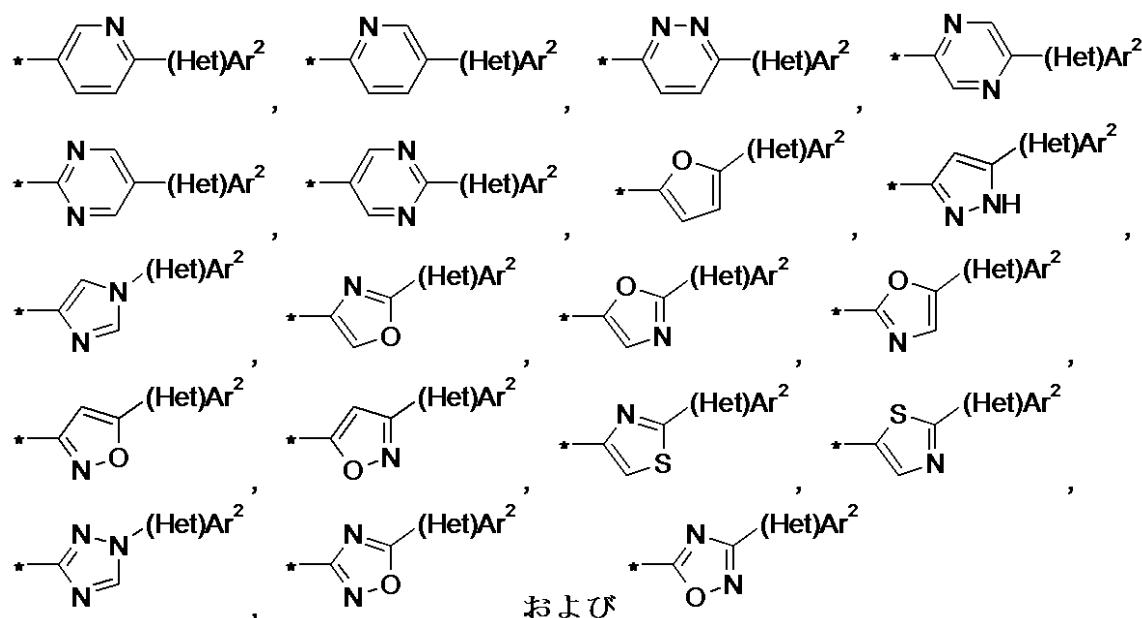


10

からなる群から選択され、これらのそれぞれが、1 ~ 3 個の F 原子で置換されていてもよく、

$HetAr^1$  が、

**【化 6】**



20

30

からなる群から選択され、各基が、1 個の  $H_3C$  - 基で追加的に置換されていてもよく、  
( $Het$ ) $Ar^2$  - 基が、式 I の化合物内の  $HetAr^2$  - 部分の位置を示すために図示されており、

( $Het$ ) $Ar^2$  が、フェニル、テトラゾリル、ピリジノニル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チエニルおよびチアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる群から選択され、前記フェニルおよびヘテロ芳香族環が、 $L^A$  から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリル、およびヘテロ芳香族環が、1 個の基 T で置換されていてもよく、

前記ヘテロ芳香族環において、1 個の NH 基の中の H 原子が、 $R^N$  によって置き換えられていてもよく、

$R^N$  が、H、 $H_3C$  - 、 $H_3C$  - C (= O) - および  $H_3C$  - S (= O) <sub>2</sub> - からなる群から選択され、

T が、F、Br、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CN、-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>N</sup>

40

50

$T^1 R^{NT^2}$ 、 $-CH_2-NHC(=O)CH_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)-NR^{NT^1}R^{NT^2}$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、モルホリン-4-イル、 $-NH-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ および $-S(=O)_2-NHCCH_3$ からなる群から選択され、

$R^{NT^1}$ が、H、 $C_{1-5}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基が、F、NC-、HO-、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $F_3C-O-$ 、 $H_3C-S(=O)_2-$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

フェニルが、F、 $H_3C-$ 、HO- ( $C_{1-2}$ -アルキル)-、 $H_3C-O-CH_2-$ 、HO-、および $H_3C-O-$ から独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよく、

各ヘテロアリールが、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、およびピリダジニルからなる群から選択され、これらのそれが、 $H_3C-$ 、 $H_3C-O-CH_2-$ 、シクロプロビル、HO- および  $H_3C-O-$ から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

各ヘテロシクリルが、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、これらのそれが、1個の $H_3C-$ 基で置換されていてもよく、

追加的に、基 $R^{NT^1}-G_3$ が、残基 $(H_3C)_2N-C(=O)-CH_2-$ 、シクロプロビル- $CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、2-ヒドロキシシクロヘキシリル- $CH_2-$ およびテトラヒドロピラニルを含み、

$R^{NT^2}$ が、Hおよび $-CH_3$ からなる群から選択されるか、または

基 $R^{NT^1}$ および $R^{NT^2}$ が、連結して、およびこれらが結合しているN原子と一緒にになって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよび1,4-オキサゼパニルからなる群から選択される基を形成し、これらのそれが、F、 $F_3C-$ 、HO-C $H_2-$ 、 $H_3CO-CH_2-$ 、NC-、HO-、 $CH_3-O-$ および3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルから互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

$L^{Ar}$ が、Fおよび $H_3C-$ からなる群から選択され、

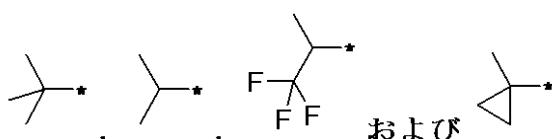
$L^P$ が $H_3C-$ またはFであり、nが0または1である、

請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項9】

$R^1$ が、

#### 【化7】



からなる群から選択され、

$HetAr^1$ が、

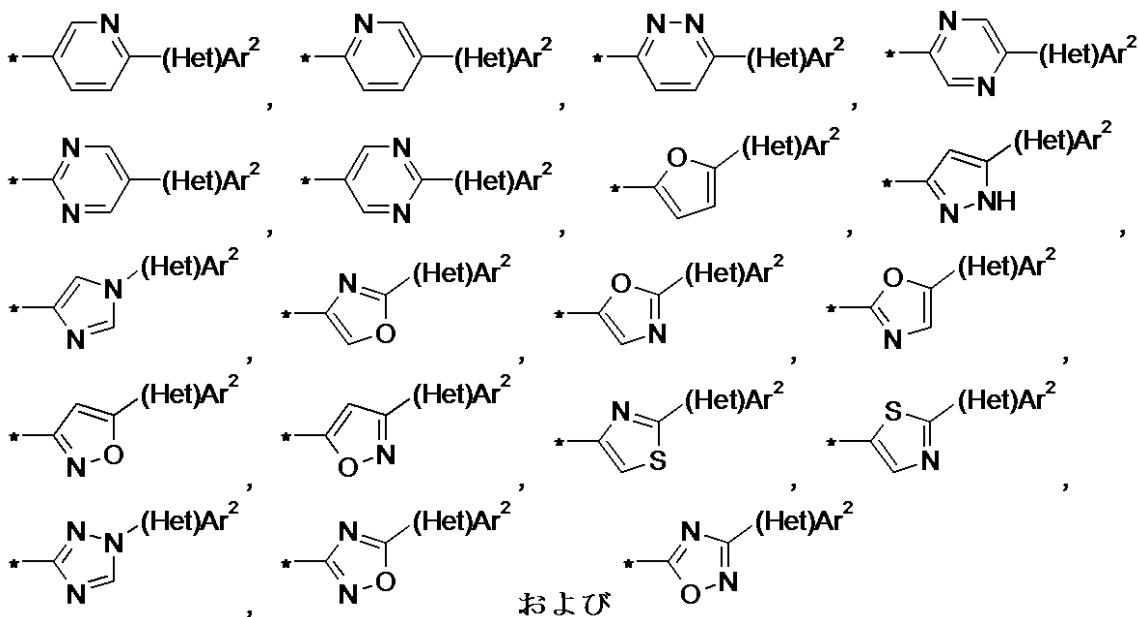
10

20

30

40

## 【化 8】



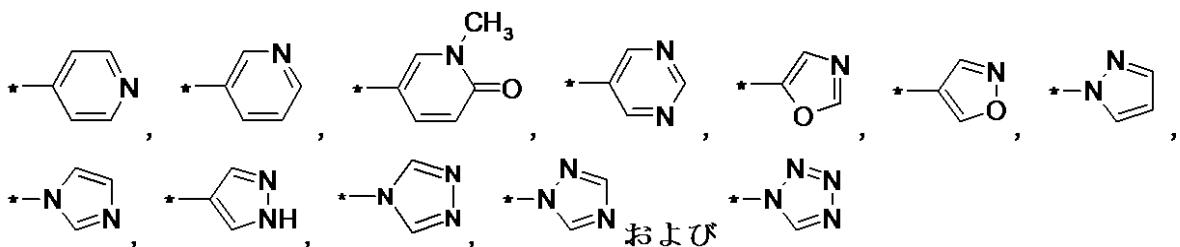
からなる群から選択され、

各基が、1個のH<sub>3</sub>C - 基で追加的に置換されてもよく、

(H e t ) A r<sup>2</sup> - 基が、式Iの化合物内のH e t A r<sup>2</sup> - 部分の位置を示すために図示されており、

(H e t ) A r<sup>2</sup> が、

## 【化 9】



からなる群から選択され、各基が、C<sub>1-3</sub> - アルキル、H O - (C<sub>1-3</sub> - アルキル) - 、C N、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N - およびC<sub>1-3</sub> - アルキル - O - から選択される1個の基で置換されてもよく、1個のH<sub>3</sub>C - 基で追加的に置換されてもよく、

L<sup>P</sup>がFであり、nが0または1である、

請求項1に記載の化合物。

## 【請求項10】

請求項1から9の1項または複数項に記載の化合物の、薬学的に許容される塩。

## 【請求項11】

請求項1から9の1項もしくは複数項に記載の1種もしくは複数の化合物、または1種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、それを1種または複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

## 【請求項12】

Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法であって、請求項1から9の1項もしくは複数項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、それを必要としている患者に投与することを特徴とする、方法。

## 【請求項13】

Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の活性化によって媒介される疾患または状態が、

糖尿病、脂質異常症または肥満である、請求項 1 2 に記載の方法。

**【請求項 1 4】**

G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法において使用するための、請求項 1 から 9 の 1 項もしくは複数項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

**【請求項 1 5】**

G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化によって媒介される疾患または状態が、糖尿病、脂質異常症または肥満である、請求項 1 4 に記載の使用のための化合物。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 から 9 までの 1 項もしくは複数項に記載の 1 種もしくは複数の化合物、または 1 種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩、および 1 種または複数の追加の治療剤を含み、それらを 1 種または複数の不活性な担体および / または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

**【請求項 1 7】**

糖尿病、脂質異常症または肥満の治療に有用な医薬品を調製するための、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

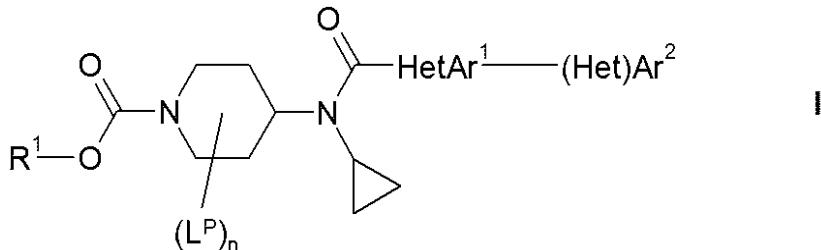
**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

本発明は、新しい化合物、特に式 I

**【化 1】**



[ 式中、R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>、HetAr<sup>1</sup>、(Het)Ar<sup>2</sup> および n は、本明細書で以下に定義される通りである ]

の化合物、かかる化合物を調製する方法、G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 のモジュレーターとしてのそれらの使用、それらの治療上の使用方法、特に G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 のモジュレートによって媒介される疾患および状態を治療する方法、ならびにそれらの化合物を含む医薬組成物に関する。

**【背景技術】**

**【0 0 0 2】**

糖尿病は、世界的に 1 億人以上に影響を及ぼしている重篤な代謝性疾患である。米国では、1 2 0 0 万人以上の糖尿病患者が存在し、毎年 6 0 0 , 0 0 0 の新規症例が診断されている。糖尿病の有病率は増えつつあり、このことは、特に合併症の頻度が同様に高く、クオリティオブライフおよび平均余命が実質的に損なわれることを意味する。糖尿病に関連する微小血管合併症のために、先進工業国において 2 型糖尿病は、現在、成人発症型の視覚喪失、腎不全および切斷術の最も一般的な原因になっている。さらに、2 型糖尿病は、心血管疾患のリスクの 2 ~ 5 倍の増加と関連する。

U K P D S 研究 ( U n i t e d K i n g d o m P r o s p e c t i v e D i a b e t e s S t u d y ) は、一般的な治療剤、例えばメトホルミン、スルホニル尿素またはインスリンによる集中治療では、血糖コントロールの改善がごく限られていることを示した ( H b A 1 c 値の差異は、約 0 . 9 % ) 。さらに血糖コントロールは、集中治療群の患者においても経時的に著しく悪化し、これによりベータ細胞機能が悪化すると考えられた。糖尿病は、眼底網膜の損傷の主な原因でもあり、白内障および緑内障の危険性を増大する。最後に、糖尿病は、特に疼痛を感じる患者の能力に影響を及ぼす脚および足の神経

10

20

30

40

50

障害に関連し、重篤な感染症の一因になっている。全体として、糖尿病の合併症は、世界的に死亡の主な原因の1つになっている。

#### 【0003】

肥満症（肥満）は、カロリー摂取量とエネルギー消費量の不均衡の結果である。肥満症は、インスリン抵抗性および糖尿病と高度に相関している。しかし、肥満／糖尿病症候群に関する分子機構は、まだ明確にされていない。肥満発生の初期段階では、インスリン分泌の増大がインスリン抵抗性と釣り合い、患者を高血糖症から保護する。しかし、ある時期からベータ細胞機能が悪化し、肥満集団の約20%にインスリン非依存性糖尿病が生じる。したがって肥満は、糖尿病にとって非常に重要な危険因子になっているが、脂肪蓄積に対する応答として、ある患者群がインスリン分泌の病理学的变化を生じやすい因子は、現在知られていない。肥満はまた、心血管疾患の発症の危険性を著しく増大する。糖尿病はまた、腎臓の病状、眼の病状、および神経系の問題の形成に関する。腎症としても公知の腎疾患は、腎臓の濾過機構が破壊されると起こり、過剰量のタンパク質が尿中に漏れ、最後には腎不全に至る。したがって、代謝性障害（特に、糖尿病、主に2型糖尿病）およびその合併症を予防および／または治療するための医薬品が、医学的に必要とされている。特に、血糖コントロール、疾患を改変する特性、ならびに心血管の罹患率および死亡率の低減に関して良好な活性を有し、より良好な安全性プロファイルも有する医薬品が必要とされている。

10

#### 【0004】

脂質異常症は、リポタンパク質の過剰産生または欠損を含む、リポタンパク質の代謝障害である。脂質異常症は、血中の総コレステロール、LDLコレステロールおよびトリグリセリドならびに遊離脂肪酸濃度の上昇、ならびに高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール濃度の低下によって認めることができる。脂質異常症は、高脂血症の一般的な原因である糖尿病を含む状況でしばしば生じる。糖尿病の成人には、LDL、HDLおよび総コレステロール、ならびにトリグリセリドのレベルを毎年測定することが推奨されている。糖尿病の成人の最適なLDLコレステロールレベルは、100 mg/dL (2.60 mmol/L) 未満であり、最適なHDLコレステロールレベルは、40 mg/dL (1.02 mmol/L) 以上であり、望ましいトリグリセリドレベルは、150 mg/dL (1.7 mmol/L) 未満である。

20

#### 【0005】

GPR119は、主に脾臓のベータ細胞、ならびに腸のK-およびL-細胞に発現するGタンパク質共役受容体（GPCR2、RUP3、SNORF25またはGDIRとしても公知）である。GPR119受容体およびイソ型は、ヒト、ラット、マウス、ハムスター、チンパンジー、アカゲザル、ウシおよびイヌを含む哺乳動物種において同定されている。脾臓、特に脾臓の細胞におけるGPR119の発現は、GPR119受容体が、インスリン分泌に対して効果を有することができるという仮説に至った。受容体の活性化は、cAMPシグナル経路を刺激し、これらの細胞におけるcAMPの細胞内レベルを増大する。この結果、かかる化合物の二重作用によって、糖尿病の状況が改善される。二重作用とは、ベータ細胞におけるcAMPの刺激が、これらの細胞のGPR119を活性化することによって直接的に生じ、さらには、GIPおよびGLP-1などの神経内分泌ペプチドならびに腸からのPYYの放出の刺激によって間接的に生じることである。これらのペプチドの放出は、例えば食物摂取、胃排出および他のさらなる未知の機能に対して追加の有益な効果を有することもできる。また、GPR119作動薬は、ベータ細胞機能およびベータ細胞質量を改善すると期待することができる。実際、GPR119の活性化は、グルコースに依存して、インビトロおよびインビボでインスリン分泌を刺激する（げっ歯類において）。2つの内因性リガンドであるリゾホスファチジルコリン（LPC）およびオレオイルエタノールアミド（OEA）、ならびにより強力なGPR119作動薬の発見により、GPR119は、血糖値を低減し、それによって低血糖の危険性なしに血糖コントロールを容易にすることができるインスリンおよびインクレチニン（GLP-1およびGIP）分泌促進物質受容体の両方として特徴付けられた（Biochem. Biophys. Res. Comm.

30

40

50

2005, 744-751、Cell Metabolism 2006, 167-175、Endocrinology 2007, 2601-9）。現在、G P R 1 1 9 作動薬は、低血糖の危険性なしに糖尿病性げっ歯類の血糖レベルを有効に下げる事が示されている。G P R 1 1 9 ノックアウト動物は、G P R 1 1 9 作動薬によって誘発されるインスリンおよびインクレチニン分泌の両方が、G P R 1 1 9 受容体に依存して決まる事を示している。さらにG P R 1 1 9 作動薬は、Sprague Dawleyラットの食物摂取を低減し、その結果、体重を低減することが示されている。したがって、G P R 1 1 9 作動薬は、代謝性疾患において治療上の利益を有すると期待することができる。かかる疾患の例には、1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害および骨関連疾患（骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症など）が含まれる。

10

#### 【0006】

比較および追加の情報については、以下も参照されたい。

- 1 . Dhayal, S., Morgan, N. G. The significance of GPR119 agonists as a future treatment for type 2 diabetes. Drug News Perspect. 2010, 23(7), 418-24.
- 2 . Yoshida, S., Tanaka, H., Oshima, H., Yamazaki, T., Yonetoku, Y., Ohishi, T., Matsui, T., Shibasaki, M. AS1907417, a novel GPR119 agonist, as an insulinotropic and -cell preservative agent for the treatment of type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun. 2010, 400(4), 745-51.
- 3 . Jones, R. M., Leonard, J. N., Buzard, D. J., Lehman, J. GPR119 agonists for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Therapeutic Patents 2009, Vol. 19, No. 10: 1339-1359.

20

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

本発明の目的は、Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9に関して活性な新しい化合物、特に新しいN - シクロプロピル - N - ピペリジニル - アミド誘導体を提供することである。

本発明の別の目的は、Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の作動薬である新しい化合物、特に新しいN - シクロプロピル - N - ピペリジニル - アミド誘導体を提供することである。

30

本発明のさらなる目的は、Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9に対してインビトロおよび / またはインビオで活性化効果を有し、医薬品として使用するのに適した薬理学的特性および薬物動態特性を有する新しい化合物、特に新しいN - シクロプロピル - N - ピペリジニル - アミド誘導体を提供することである。

#### 【0008】

本発明のさらなる目的は、特に代謝性障害、例えば糖尿病、脂質異常症および / または肥満の治療に有効なG P R 1 1 9作動薬を提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者におけるGタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供することである。

40

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

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物と、1種または複数の追加の治療剤との組合せを提供することである。

本発明のさらなる目的は、新しい化合物、特にN - シクロプロピル - N - ピペリジニル - アミド誘導体を合成する方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、新しい化合物を合成する方法に適した出発化合物および / または中間化合物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本明細書の先および以下の説明ならびに例によって、当業者

50

に明らかになる。

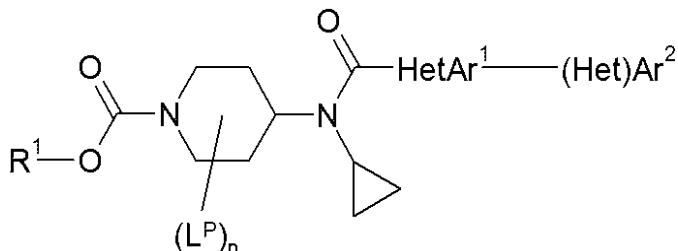
【課題を解決するための手段】

【0009】

ここで、以下により詳細に説明する本発明の化合物は、特にGPR119作動薬として、驚くべき特に有利な特性を有することが見出された。

第一の態様では、本発明は、式I

【化2】



10

[式中、

R<sup>1</sup>は、直鎖および分岐鎖のC<sub>1-6</sub>-アルキルおよびC<sub>3-7</sub>-シクロアルキルからなる基R<sup>1</sup>-G1から選択され、これらのそれぞれは、1個または複数のFで置換されていてもよく、H<sub>3</sub>C-、FH<sub>2</sub>C-、F<sub>2</sub>H C-およびF<sub>3</sub>C-から独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよく、

HetAr<sup>1</sup>は、N、NR<sup>N</sup>、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ芳香族環からなる基HetAr<sup>1</sup>-G1から選択され、各ヘテロ芳香族環は、L<sup>Q</sup>から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>N</sup>は、独立に、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)-およびC<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基R<sup>N</sup>-G1から選択され、

(Het)Ar<sup>2</sup>は、a)フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルならびにN、NR<sup>N</sup>、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ芳香族環（前記フェニル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環のそれぞれは、L<sup>A</sup>rから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環は、基Tで置換されていてもよい）、b)-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキルまたは-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルでN原子が置換されている1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル（アルキルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OHおよびC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい）からなる基(Het)Ar<sup>2</sup>-G1から選択され、

20

【0010】

Tは、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>-アルキル-、C<sub>2-6</sub>-アルケニル-、C<sub>2-6</sub>-アルキニル-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-O-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-S-、HO-C(=O)-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-(R<sup>N</sup>)N-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、アリール、アリール-O-、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-O-からなる基T-G1から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-S(=O)<sub>2</sub>-、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

30

【0011】

40

50

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

ヘテロアリールは、N、NR<sup>N</sup>、OおよびSから互いに独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族環であり、

ヘテロシクリルは、4~7員の不飽和または飽和炭素環であり、1個、2個もしくは3個の-C H<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、-C(=O)-、S、-S(=O)-もしくは-S(=O)<sub>2</sub>-によって置き換えられており、かつ/または-C H-基は、Nによって置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基は、L<sup>Ar</sup>から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

#### 【0012】

R<sup>NT1</sup>は、H、C<sub>1~6</sub>-アルキル、C<sub>3~6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>-アルキル-C(=O)-、C<sub>1~6</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる基R<sup>NT1</sup>-G1から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、H<sub>3</sub>C-、HO-およびH<sub>3</sub>CO-、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールから独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよい、F、C<sub>1~4</sub>-アルキル、NC-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-、HO-、C<sub>1~4</sub>-アルキル-O-、シクロプロピル-C H<sub>2</sub>-O-、F<sub>3</sub>C-O-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、C<sub>1~4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3~6</sub>-シクロアルキルからなる群から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、C<sub>4~7</sub>-シクロアルキル環であり、1個または2個の-C H<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられており、

ヘテロシクリルは、F、C<sub>1~4</sub>-アルキル、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N、HO-およびC<sub>1~4</sub>-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

アリールは、フェニルまたはナフチルであり、

ヘテロアリールは、N、NR<sup>N</sup>、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族環であり

アリール、フェニルおよびヘテロアリールは、1個または複数の置換基L<sup>Ar</sup>で置換されていてもよく、

#### 【0013】

R<sup>NT2</sup>は、HおよびC<sub>1~6</sub>-アルキルからなる基R<sup>NT2</sup>-G1から選択され、あるいは

R<sup>NT1</sup>およびR<sup>NT2</sup>は、連結して、C<sub>3~6</sub>-アルキレン基からなる基R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>-G1から選択される1個の基を形成し、

1個または2個の-C H<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられており、

これは、F、C<sub>1~4</sub>-アルキル、HO-C<sub>1~3</sub>-アルキル、H<sub>3</sub>C-O-(C<sub>1~3</sub>-アルキル)-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、C<sub>1~4</sub>-アルキル-O-および3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

L<sup>Ar</sup>は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、C<sub>1~4</sub>-アルキル-、シクロプロピル、C<sub>1~4</sub>-アルキル-O-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-C(=O)-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-およびC<sub>1~4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基L<sup>Ar</sup>-G1から選択され、

各アルキル基は、F、Cl、CN、OHおよびC<sub>1~3</sub>-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

L<sup>P</sup>は、FおよびC<sub>1~3</sub>-アルキルからなる基L<sup>P</sup>-G1から選択され、アルキル基は、1個または複数のF原子で置換されていてもよく、

L<sup>Q</sup>は、F、Cl、CN、OH、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>3~7</sub>-シクロアルキル-、F<sub>2</sub>H C-、F<sub>3</sub>C-、C<sub>1~4</sub>-アルキル-O-、F<sub>2</sub>H C-O-、F<sub>3</sub>C-O-およびC<sub>3~7</sub>-シクロアルキル-O-からなる基L<sup>Q</sup>-G1から選択され、

nは、0、1、2、3または4から選択される整数である]

10

20

30

40

50

の化合物（任意のその互変異性体および立体異性体を含む）、またはその塩、またはその溶媒和物もしくは水和物に関する。

**【0014】**

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの化合物を調製する方法、およびこれらの方  
法における新しい中間化合物に関する。

本発明のさらなる一態様は、本発明の一般式Iの化合物の塩、特に薬学的に許容される  
その塩に関する。

さらなる一態様では、本発明は、本発明の一般式Iの1種もしくは複数の化合物、または  
1種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、それを1種または複数の不活性  
な担体および／または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。 10

**【0015】**

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩が  
患者に投与されることを特徴とする、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によ  
って媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者の疾患または状態を治療する  
方法に関する。

本発明の別の態様によれば、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩が患者  
に投与されることを特徴とする、代謝性疾患または障害の治療を必要としている患者の疾  
患または障害を治療する方法が提供される。

本発明の別の態様によれば、本明細書で先および以下に記載される治療方法のための医  
薬品を製造するための、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供  
される。 20

本発明の別の態様によれば、本明細書で先および以下に記載される治療方法において使  
用するための、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

**【0016】**

さらなる一態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によ  
って媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者に、治療有効量の一般式  
Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を、治療有効量の1種または複数の追加の治  
療剤と組み合わせて投与するステップを含む、該患者のGタンパク質共役受容体GPR1  
19の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

さらなる一態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によ  
って媒介される疾患または状態を治療するために、一般式Iの化合物または薬学的に許容さ  
れるその塩を、1種または複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。 30

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩、  
および1種または複数の追加の治療剤を含み、それらを1種または複数の不活性な担体お  
よび／または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

本発明の他の態様は、本明細書で先および以下に記載される明細書および実験部分から  
、当業者に明らかになる。

**【発明を実施するための形態】**

**【0017】**

別段指定されない限り、基、残基および置換基、特に、R<sup>1</sup>、R<sup>N</sup>、H e t A r<sup>1</sup>、(H  
e t) A r<sup>2</sup>、T、R<sup>N T 1</sup>、R<sup>N T 2</sup>、L<sup>A r</sup>、L<sup>P</sup>、L<sup>Q</sup>およびnは、本明細書で先および以下  
に定義されている。残基、置換基または基が、化合物において、例えばR<sup>N</sup>、L<sup>A r</sup>、L<sup>P</sup>ま  
たはL<sup>Q</sup>として複数回生じる場合、これらは同じまたは異なる意味を有することができる。  
本発明の化合物の個々の基および置換基のいくつかの好ましい意味を、本明細書で以下  
に記載する。これらの定義はどれも、それぞれ互いに組み合わせることができる。 40

R<sup>1</sup> :

R<sup>1</sup> - G 1 :

**【0018】**

一実施形態によれば、基R<sup>1</sup>は、本明細書で先および以下に定義される基R<sup>1</sup> - G 1 から  
選択される。 50

R<sup>1</sup> - G 2 :

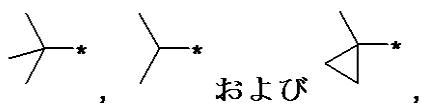
別の実施形態によれば、基R<sup>1</sup>は、直鎖または分岐鎖のC<sub>1~4</sub>-アルキルおよびC<sub>3~6</sub>-シクロアルキルからなる基R<sup>1</sup>-G 2から選択され、これらのそれぞれは、1~3個のF原子で置換されていてもよく、H<sub>3</sub>C-およびF<sub>3</sub>C-から選択される1個の基で置換されていてもよい。

【0019】

R<sup>1</sup> - G 3 :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、

【化3】



10

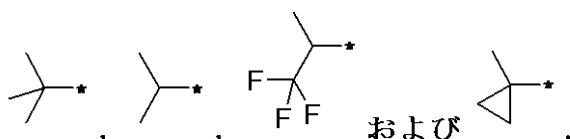
からなる基R<sup>1</sup>-G 3から選択され、これらのそれぞれは、1~3個のF原子で置換されていてもよい。

【0020】

R<sup>1</sup> - G 4 :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、

【化4】



20

からなる基R<sup>1</sup>-G 4から選択される。

好ましくは、R<sup>1</sup>は、である。

【0021】

H e t A r<sup>1</sup>:

H e t A r<sup>1</sup>-G 1 :

一実施形態では、基H e t A r<sup>1</sup>は、本明細書で先および以下に定義される基H e t A r<sup>1</sup>-G 1から選択される。

【0022】

H e t A r<sup>1</sup>-G 2 :

別の実施形態では、基H e t A r<sup>1</sup>は、ピリジニレン、ピリダジニレン、ピリミジニレン、ピラジニレン、ピロリレン、フラニレン、チオフェニレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、オキサゾリレン、イソキサゾリレン、チアゾリレン、トリアゾリレン、オキサジアゾリレンおよびチアジアゾリレンからなる基H e t A r<sup>1</sup>-G 2から選択され、

各基は、L<sup>Q</sup>から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で追加的に置換されていてもよい。

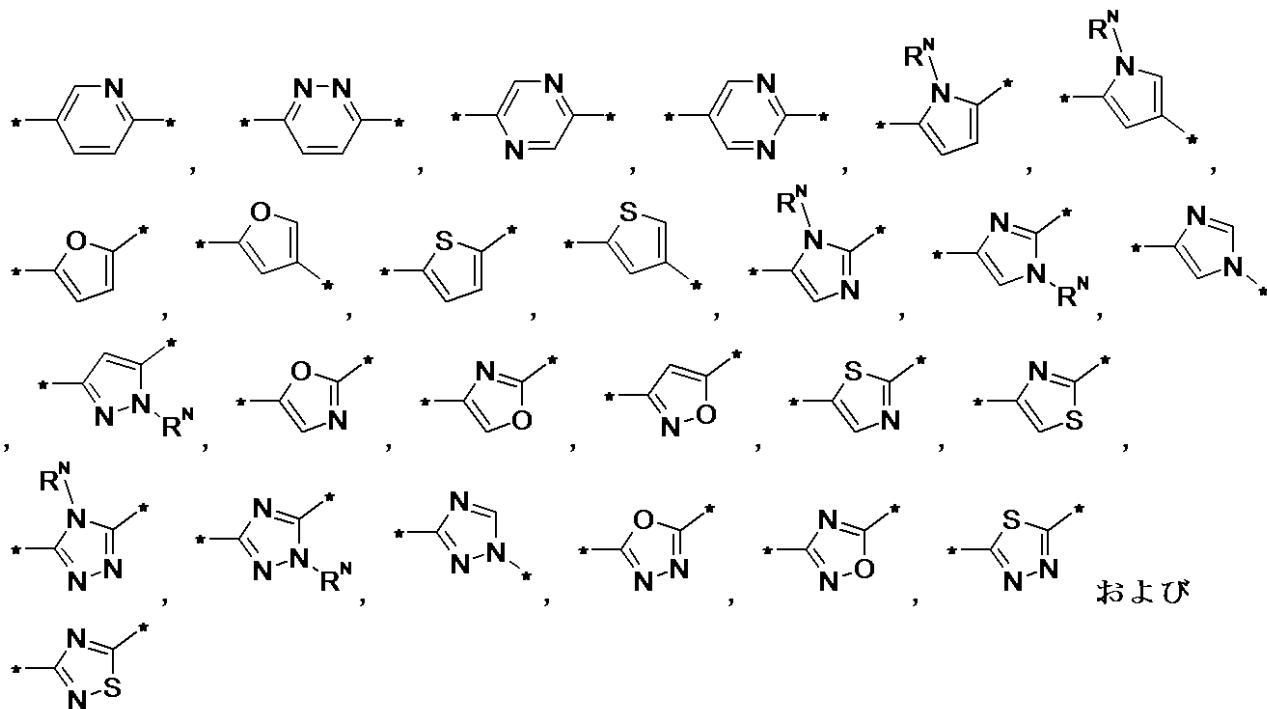
【0023】

H e t A r<sup>1</sup>-G 3 :

別の実施形態では、基H e t A r<sup>1</sup>は、

40

【化 5】



10

20

からなる基 H e t A r <sup>1</sup> - G 3 から選択され、

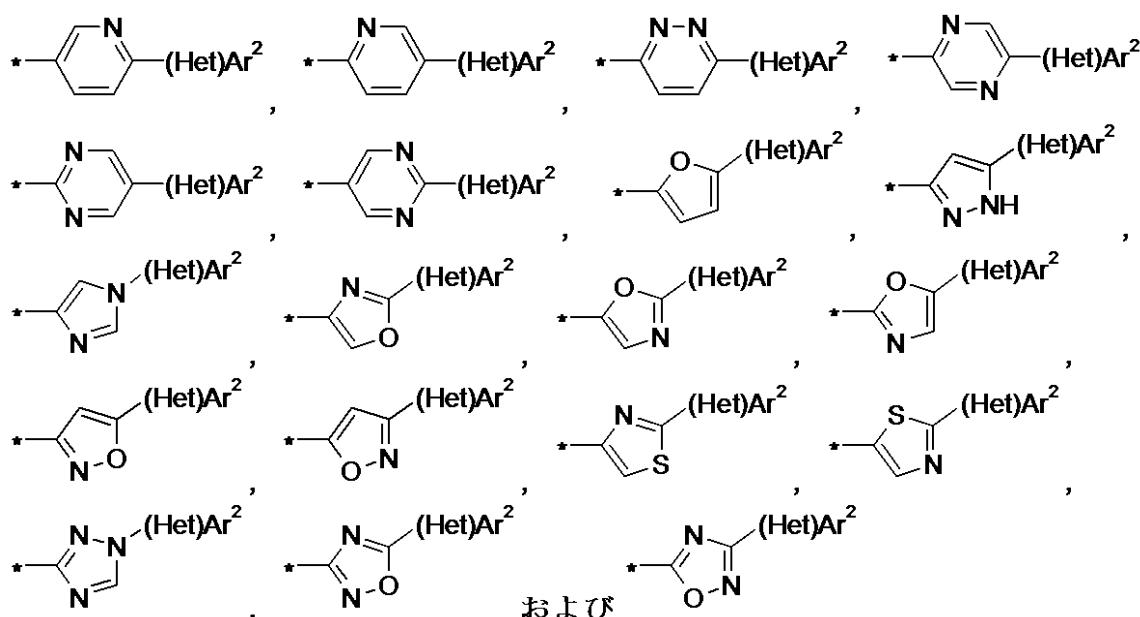
各基は、 $L^Q$ から選択される1個の置換基で追加的に置換されていてもよい。

【 0 0 2 4 】

H e t A r<sup>1</sup> - G 4 :

別の実施形態では、基  $H \cdot e \cdot t \cdot A \cdot r^1$  は、

【化 6】



30

40

からなる基 H e t A r<sup>1</sup> - G 4 から選択され、

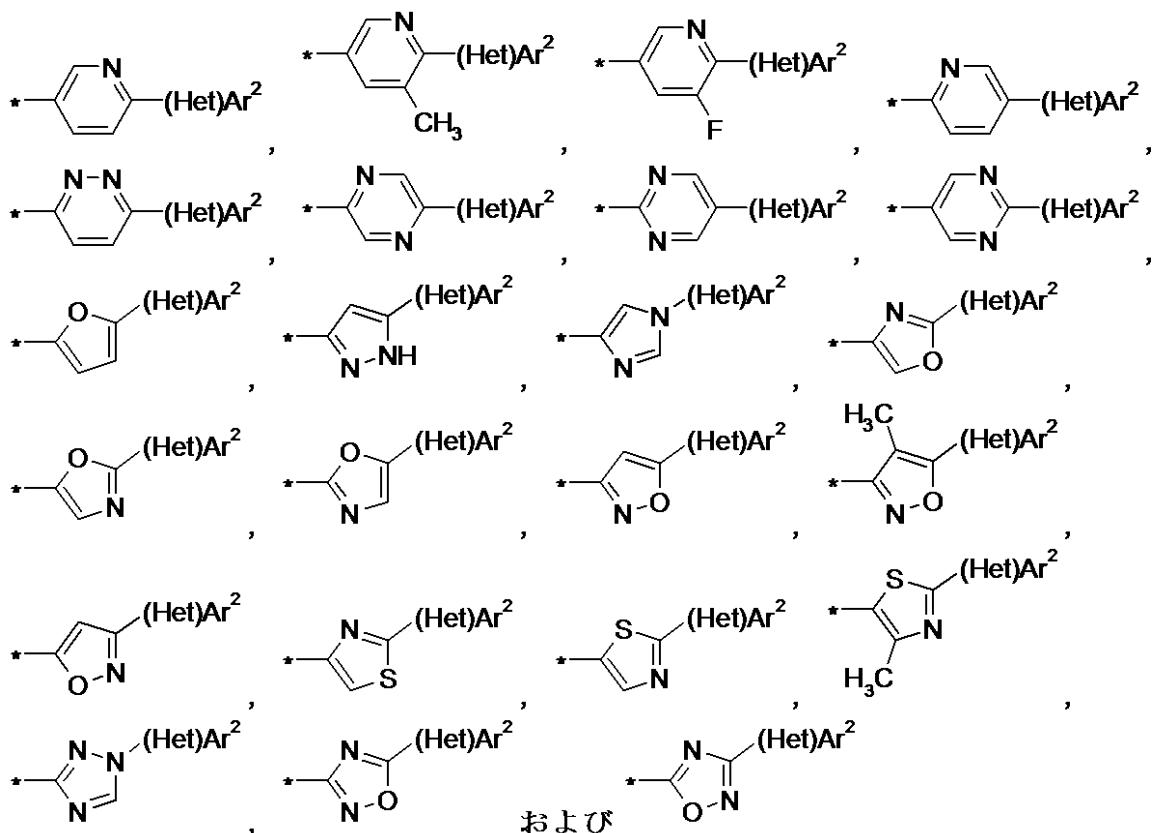
各基は、1個の $\text{H}_3\text{C}$ -基で追加的に置換されてもよく、 $(\text{He}\text{t})\text{Ar}^2$ -基は、式Iの化合物内の $\text{He}\text{tAr}^2$ -部分の位置を示すために図示されている。

[ 0 0 2 5 ]

H e t A r<sup>1</sup> - G 5 .

別の実施形態では、基 H e t A r<sup>1</sup>は、

## 【化7】



10

20

30

40

からなる基 Het Ar<sup>1</sup> - G 5 から選択され、

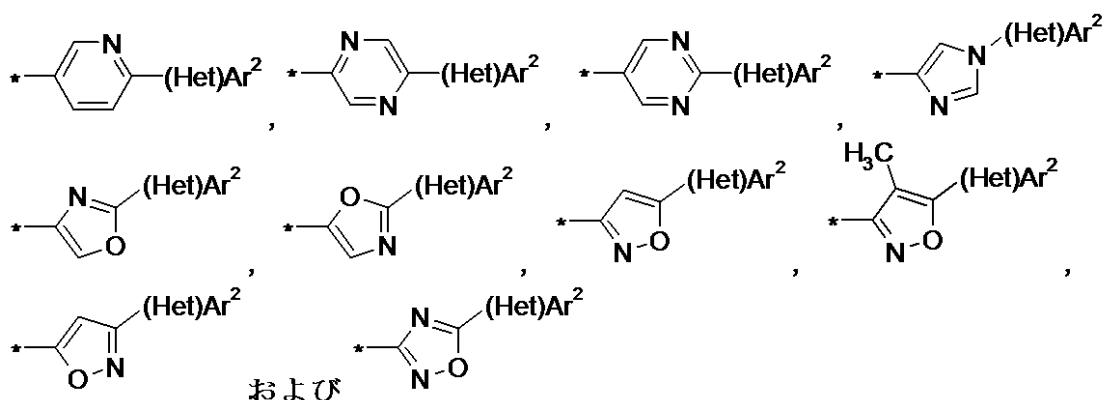
(Het) Ar<sup>2</sup> - 基は、式Iの化合物内の Het Ar<sup>2</sup> - 部分の位置を示すために図示されている。

## 【0026】

(Het) Ar<sup>1</sup> - G 6 :

別の実施形態では、基 Het Ar<sup>1</sup> は、

## 【化8】



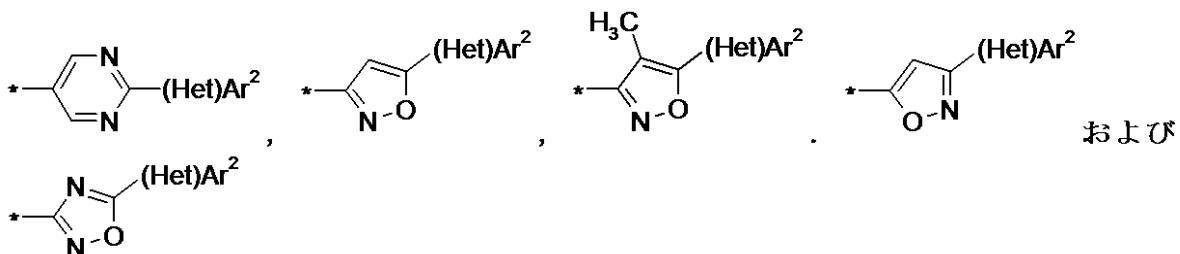
からなる基 Het Ar<sup>1</sup> - G 6 から選択され、

(Het) Ar<sup>2</sup> - 基は、式Iの化合物内の Het Ar<sup>2</sup> - 部分の位置を示すために図示されている。

## 【0027】

Het Ar<sup>1</sup>に対する好ましい例は、

## 【化9】



であり、

(H e t ) A r ^ 2 - 基は、式 I の化合物内の H e t A r ^ 2 - 部分の位置を示すために図示されている。

## 【0028】

R ^ N

R ^ N - G 1 :

一実施形態では、基 R ^ N は、本明細書で先および以下に定義される基 R ^ N - G 1 から選択される。

R ^ N - G 2 :

別の実施形態では、基 R ^ N は、H、H<sub>3</sub>C - 、H<sub>3</sub>C H<sub>2</sub>C - 、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>H C - 、H<sub>3</sub>C - C (=O) - およびH<sub>3</sub>C - S (=O)<sub>2</sub> - からなる基 R ^ N - G 2 から選択される。

R ^ N - G 3 :

別の実施形態では、基 R ^ N は、H、H<sub>3</sub>C - 、H<sub>3</sub>C - C (=O) - およびH<sub>3</sub>C - S (=O)<sub>2</sub> - からなる基 R ^ N - G 3 から選択される。

## 【0029】

R ^ N - G 4 :

別の実施形態では、基 R ^ N は、H およびH<sub>3</sub>C - からなる基 R ^ N - G 4 から選択される。

R ^ N - G 5 :

別の実施形態では、基 R ^ N は、H からなる基 R ^ N - G 5 から選択される。

(H e t ) A r ^ 2 :

(H e t ) A r ^ 2 - G 1 :

一実施形態において、基 (H e t ) A r ^ 2 は、本明細書で先および以下に定義される基 (H e t ) A r ^ 2 - G 1 から選択される。

## 【0030】

(H e t ) A r ^ 2 - G 2 :

別の実施形態では、基 (H e t ) A r ^ 2 は、フェニル、テトラゾリル、ピリジノニル、1個または2個のN原子を含有する6員のヘテロ芳香族環、ならびにN、N R ^ N 、O およびS から互いに独立に選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ芳香族環（前記フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環は、1個の基 T で置換されていてもよく、前記フェニル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環は、L<sup>A</sup>r から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい）、追加的に、基 (H e t ) A r ^ 2 - G 2 は、N原子が-S (=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル基で置換されている1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル基を含み、このアルキル基は、F、Cl、CN、OH およびH<sub>3</sub>C - O - から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0031】

(H e t ) A r ^ 2 - G 3 :

別の実施形態では、基 (H e t ) A r ^ 2 は、フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チエニルおよびチアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる基 (H e t ) A r ^ 2 - G 3 から選択

10

20

30

40

50

され、

前記フェニルおよびヘテロ芳香族環は、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記フェニル、テトラゾリルおよびヘテロ芳香族環は、1個の基Tで置換されていてもよく、

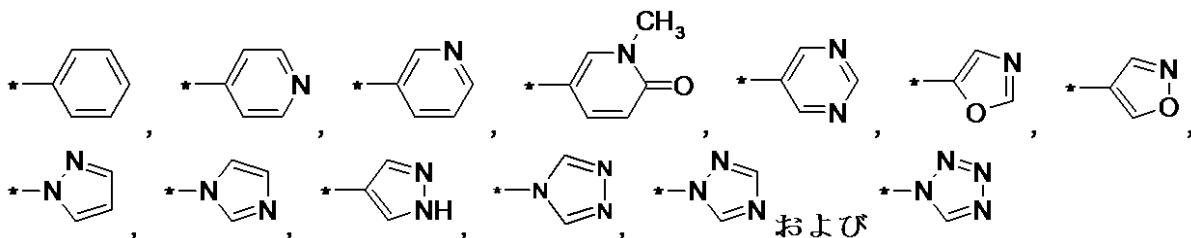
前記ヘテロ芳香族環において、1個のNH基のH-原子は、 $R^N$ によって置き換えられていてもよい。

【0032】

(Het)Ar<sup>2</sup>-G4:

別の実施形態では、基(Het)Ar<sup>2</sup>は、

【化10】



からなる基(Het)Ar<sup>2</sup>-G4から選択され、

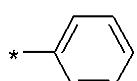
各基は、1個の基Tで、および $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0033】

(Het)Ar<sup>2</sup>-G4a:

別の実施形態では、基(Het)Ar<sup>2</sup>は、

【化11】



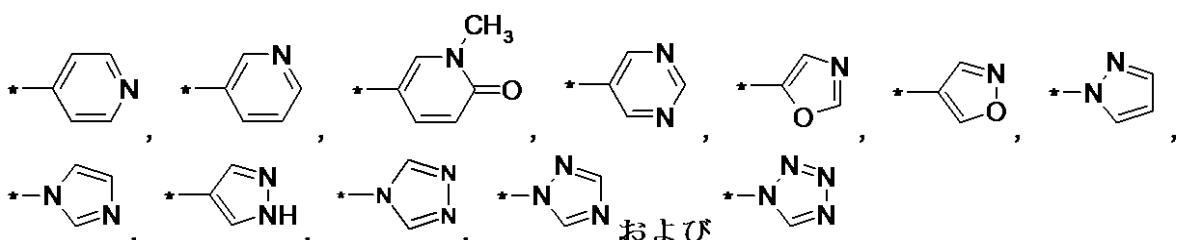
からなる基(Het)Ar<sup>2</sup>-G4aから選択され、この基(Het)Ar<sup>2</sup>-G4aは、1個の基Tで置換されており、1個または2個のF原子で置換されていてもよい。

【0034】

(Het)Ar<sup>2</sup>-G4b:

別の実施形態では、基(Het)Ar<sup>2</sup>は、

【化12】



からなる基(Het)Ar<sup>2</sup>-G4bから選択され、各基は、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $HO-$ 、 $(CH_2)_{1-3}-$ 、 $CN$ 、 $(H_3C)_2N-$ および $C_{1-3}$ -アルキル-O-から選択される1個の基で置換されていてもよく、1個の $H_3C-$ 基で追加的に置換されていてもよい。

【0035】

(Het)Ar<sup>2</sup>-G5:

別の実施形態では、基(Het)Ar<sup>2</sup>は、

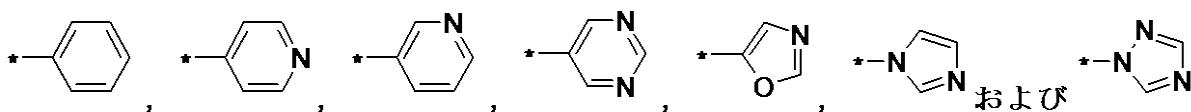
10

20

30

40

## 【化13】



からなる基( Het ) Ar<sup>2</sup> - G 5 から選択され、各基は、1個の基 T で、および L<sup>A</sup>r から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい。

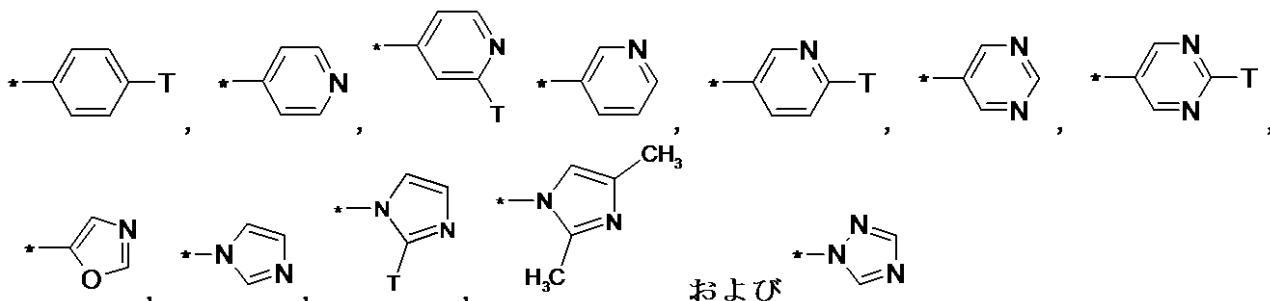
## 【0036】

( Het ) Ar<sup>2</sup> - G 6 :

別の実施形態では、基( Het ) Ar<sup>2</sup> は、

10

## 【化14】



20

からなる基( Het ) Ar<sup>2</sup> - G 6 から選択され、フェニル基は、1個の F で追加的に置換されていてもよく、

T は、CN、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-CH<sub>2</sub>-CN、-CH<sub>2</sub>-OH、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、-OCF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、-C(=O)-NH-R<sup>NT1</sup>または-C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)-R<sup>NT1</sup>であり、R<sup>NT1</sup>は、CN、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、-OCF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピリジニルまたは5-メチル-チアゾール-2-イルで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>-アルキル、またはフェニルもしくはピリジニル(それぞれ、1個もしくは2個の-O-CH<sub>3</sub>または1個の-CH<sub>2</sub>-OHで置換されていてもよい)である。

30

## 【0037】

( Het ) Ar<sup>2</sup> - G 6 a :

別の実施形態では、基( Het ) Ar<sup>2</sup> は、

## 【化15】



からなる基( Het ) Ar<sup>2</sup> - G 6 a から選択され、フェニル基は、1個の F で追加的に置換されていてもよく、

T は、CN、-CH<sub>2</sub>-CN、-CH<sub>2</sub>-OH、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、-OCF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)-NH-R<sup>NT1</sup>または-C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)-R<sup>NT1</sup>であり、

40

R<sup>NT1</sup>は、

CN、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、-OCF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピリジニルまたは5-メチル-チアゾール-2-イルで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>-アルキル、または

フェニルもしくはピリジニル(それぞれ、1個もしくは2個の-O-CH<sub>3</sub>または1個の-CH<sub>2</sub>-OHで置換されていてもよい)である。

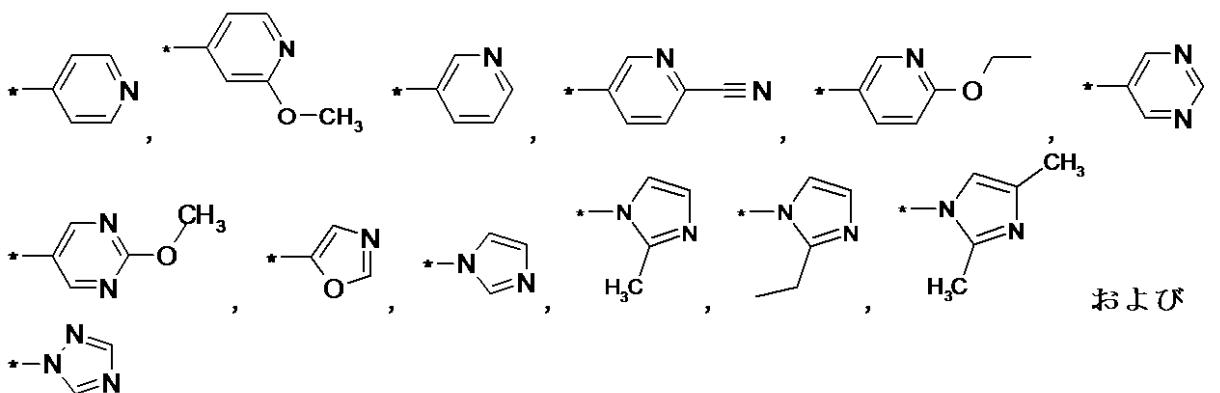
## 【0038】

( Het ) Ar<sup>2</sup> - G 6 b :

50

別の実施形態では、基 (H e t) Ar<sup>2</sup> は、

【化 16】



および

10

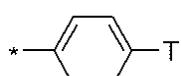
からなる基 (H e t) Ar<sup>2</sup> - G 6 b から選択される。

【0039】

(H e t) Ar<sup>2</sup> - G 7 :

別の実施形態では、基 (H e t) Ar<sup>2</sup> は、

【化 17】



20

からなる基 (H e t) Ar<sup>2</sup> - G 7 から選択され、フェニル基は、1個の F で追加的に置換されていてもよく、T は CN または - CH<sub>2</sub> - CN である。

【0040】

T

T - G 1 :

一実施形態によれば、基 T は、本明細書で先および以下に定義される基 T - G 1 から選択される。

T - G 2 :

30

別の実施形態によれば、基 T は、F、C 1、Br、C<sub>1-4</sub>-アルキル、NC-、HO-、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-S(=O)<sub>2</sub>-およびR<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-からなる基 T - G 2 から選択され、

各アルキル基は、F、C 1、CN、OH、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、前述のヘテロシクリル基のそれぞれにおいて、-CH<sub>2</sub>-基は、-C(=O)-および-S(=O)<sub>2</sub>-から選択される基によって置き換えられ、前述の基のそれぞれは、C<sub>1-3</sub>-アルキルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

フェニルおよびヘテロアリールは、1個または複数の置換基 L<sup>Ar</sup> で互いに独立に置換されていてもよく、

さらに、基 T - G 2 は、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-C<sub>1-4</sub>-アルキル-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-C(=O)NH-C<sub>1-3</sub>-アルキル-およびC<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキル-からなる。

40

50

## 【0041】

T - G 3 :

別の実施形態によれば、基Tは、F、Br、C<sub>1-3</sub>-アルキル-、NC-C<sub>1-3</sub>-アルキル-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-C(=O)NH-C<sub>1-3</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1-3</sub>-アルキル-、CN、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、-O-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、モルホリン-4-イル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)<sub>2</sub>-C<sub>H</sub><sub>2</sub>-およびR<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-CH<sub>2</sub>-からなる基T-G3から選択される。

## 【0042】

T - G 4 :

別の実施形態によれば、基Tは、F、Br、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CN、-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>、-CH<sub>2</sub>-NHCOCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、-CN、-C(=O)-NR<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、モルホリン-4-イル、-NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>-NHCOCH<sub>3</sub>からなる基T-G4から選択される。

## 【0043】

T - G 4 a :

別の実施形態によれば、基Tは、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CN、-CH<sub>2</sub>-NHCOCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、-CN、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、モルホリン-1-イル、-NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>-NHCOCH<sub>3</sub>からなる基T-G4aから選択される。

T - G 4 b :

別の実施形態によれば、基Tは、-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>および-C(=O)-NR<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>からなる基T-G4bから選択される。

## 【0044】

R<sup>NT1</sup>R<sup>NT1</sup>-G1 :

一実施形態では、R<sup>NT1</sup>は、本明細書で先および以下に定義される基R<sup>NT1</sup>-G1から選択される。

R<sup>NT1</sup>-G2 :

別の実施形態では、R<sup>NT1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる基R<sup>NT1</sup>-G2から選択され、各アルキルおよびシクロアルキルは、F、NC-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-、HO-C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、シクロプロピル-CH<sub>2</sub>-O-、F<sub>3</sub>C-O-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-、シクロヘキシリル(1個のHO-基で置換されていてもよい)、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

フェニルは、F、H<sub>3</sub>C-、HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-、H<sub>3</sub>C-O-CH<sub>2</sub>-、HO-およびH<sub>3</sub>C-O-から独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよく、各ヘテロアリールは、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジルおよびピリダジニルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>C-O-CH<sub>2</sub>-、シクロプロピル、HO-およびH<sub>3</sub>C-O-から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

各ヘテロシクリルは、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、1個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよい。

## 【0045】

10

20

30

40

50

$R^{NT1} - G_3 :$ 

別の実施形態では、 $R^{NT1}$ は、H、 $C_{1-5}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールからなる基 $R^{NT1} - G_3$ から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキルは、F、NC-、HO-、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $F_3C$ -O-、 $H_3C-S(=O)_2$ -、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

フェニルは、F、 $H_3C$ -、HO-、 $(CH_2)_{1-2}$ -、 $H_3C-O-CH_2$ -、HO-および $H_3C-O-$ から独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよく、

各ヘテロアリールは、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジルおよびピリダジニルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、 $H_3C$ -、 $H_3C-O-CH_2$ -、シクロプロピル、HO-および $H_3C-O-$ から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

各ヘテロシクリルは、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、1個の $H_3C$ -基で置換されていてもよく、

追加的に、基 $R^{NT1} - G_3$ は、残基 $(H_3C)_2N-C(=O)-CH_2$ -、シクロプロピル- $CH_2-O-CH_2CH_2$ -、2-ヒドロキシシクロヘキシリル- $CH_2$ -およびテトラヒドロピラニルを含む。

## 【0046】

 $R^{NT1} - G_4 :$ 

別の実施形態では、 $R^{NT1}$ は、以下からなる基 $R^{NT1} - G_4$ から選択される：

a )

$CN$ 、 $(H_3C)_2N-C(=O)-$ 、2-ヒドロキシシクロヘキシリル、3-メチルオキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、オキサゾール-4-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、5-メチルチアゾール-2-イル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イルまたはピリダジン-3-イルで置換されているメチル基、

b )  $CN$ 、 $OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-CH_2$ -シクロプロピル、 $-S(=O)_2-CH_3$ または3-シクロプロピルピラゾール-1-イルで置換されていてもよいエチル基、ならびに

c )

$-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-OH$ 、 $-CH(CH_3)-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-O-CH_3$ 、4-ヒドロキシシクロヘキシリル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、フェニル、3-(ヒドロキシメチル)-フェニル、4-(ヒドロキシメチル)-フェニル、3-(1-ヒドロキシエチル)-フェニル、3-(メトキシメチル)-フェニル、4-ヒドロキシ-フェニル、2,4-ジメトキシ-フェニル、ピラゾール-3-イル、4-メチル-5-(メトキシメチル)-チアゾール-2-イル、ピリド-3-イルおよびピリダジン-4-イル

の中から選択される基。

## 【0047】

 $R^{NT2}$  $R^{NT2} - G_1 :$ 

一実施形態では、 $R^{NT2}$ は、本明細書で先および以下に定義される基 $R^{NT2} - G_1$ から選択される。

 $R^{NT2} - G_2 :$ 

別の実施形態では、 $R^{NT2}$ は、Hおよび $H_3C$ -からなる基 $R^{NT2} - G_2$ から選択される。

 $R^{NT2} - G_2 a :$ 

別の実施形態では、 $R^{NT2}$ は、Hからなる基 $R^{NT2} - G_2 a$ から選択される。

10

20

30

40

50

$R^{NT2} - G_2 b :$

別の実施形態では、 $R^{NT2}$ は、 $H_3C$ -からなる基 $R^{NT2} - G_2 b$ から選択される。

$R^{NT1}R^{NT2}$

$R^{NT1}R^{NT2} - G_1 :$

一実施形態によれば、基 $R^{NT1}$ および $R^{NT2}$ は、連結し、本明細書で先および以下に定義される基 $R^{NT1}R^{NT2} - G_1$ から選択される基を形成する。

【0048】

$R^{NT1}R^{NT2} - G_2 :$

別の実施形態によれば、基 $R^{NT1}$ および $R^{NT2}$ は、連結し、それらが結合しているN原子と一緒にになって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジニル、N-( $C_{1-3}$ -アルキル-C(=O))-ピペラジニルおよび1,4-オキサゼパニル(これらのそれぞれは、F、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $F_3C$ -、 $HO - C_{1-3}$ -アルキル-、 $H_3CO - C_{1-3}$ -アルキル-、NC-、 $HO - C_{1-3}$ -アルキル-O-および3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルから互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい)からなる基 $R^{NT1}R^{NT2} - G_2$ から選択される基を形成する。 10

【0049】

$R^{NT1}R^{NT2} - G_3 :$

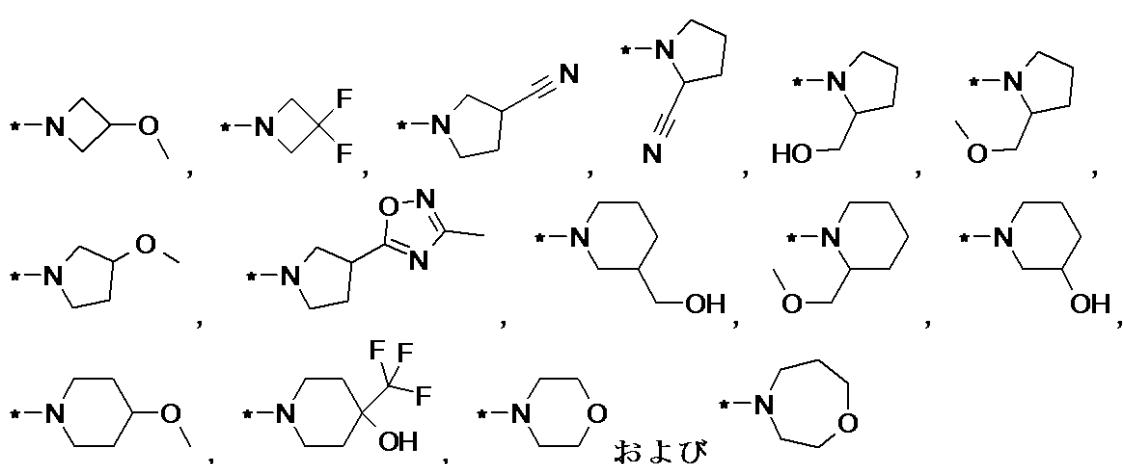
別の実施形態によれば、基 $R^{NT1}$ および $R^{NT2}$ は、連結して、およびこれらが結合しているN原子と一緒にになって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよび1,4-オキサゼパニルからなる基 $R^{NT1}R^{NT2} - G_3$ から選択される基を形成し、これらのそれぞれは、F、 $F_3C$ -、 $HO - CH_2$ -、 $H_3CO - CH_2$ -、NC-、 $HO - CH_3$ -O-および3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルから互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい。 20

【0050】

$R^{NT1}R^{NT2} - G_4 :$

別の実施形態によれば、基 $R^{NT1}$ および $R^{NT2}$ は、連結して、およびこれらが結合しているN原子と一緒にになって、

【化18】



からなる基 $R^{NT1}R^{NT2} - G_3$ から選択される基を形成する。 30

【0051】

$L^{Ar} :$

$L^{Ar} - G_1 :$

一実施形態では、基 $L^{Ar}$ は、本明細書で先および以下に定義される基 $L^{Ar} - G_1$ から選択される。

$L^{Ar} - G_2 :$

40

50

別の実施形態では、基 L<sup>Ar</sup>は、F、C1、Br、I、C<sub>1-3</sub>-アルキル-、CN、HO-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、H<sub>2</sub>N-、(C<sub>1-3</sub>-アルキル)NH-および(C<sub>1-3</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N-からなる基 L<sup>Ar</sup>-G2から選択され、C<sub>1-3</sub>-アルキル-およびC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-基は、1個または複数のF原子で置換されていてもよい。

L<sup>Ar</sup>-G3：

別の実施形態では、基 L<sup>Ar</sup>は、F、H<sub>3</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、HF<sub>2</sub>C-、CN、OH、H<sub>3</sub>C-O-、HF<sub>2</sub>C-O-およびF<sub>3</sub>C-O-からなる基 L<sup>Ar</sup>-G3から選択される。

L<sup>Ar</sup>-G4：

別の実施形態では、基 L<sup>Ar</sup>は、FおよびH<sub>3</sub>C-からなる基 L<sup>Ar</sup>-G4から選択される。

10

【0052】

L<sup>P</sup>：

L<sup>P</sup>-G1：

一実施形態では、基 L<sup>P</sup>は、本明細書で先および以下に定義される基 L<sup>P</sup>-G1から選択される。

L<sup>P</sup>-G2：

別の実施形態では、基 L<sup>P</sup>は、FおよびH<sub>3</sub>C-からなる基 L<sup>P</sup>-G2から選択される。

L<sup>P</sup>-G3：

実施形態 L<sup>P</sup>-G3によれば、基 L<sup>P</sup>は F である。

【0053】

20

L<sup>Q</sup>：

L<sup>Q</sup>-G1：

一実施形態では、基 L<sup>Q</sup>は、本明細書で先および以下に定義される基 L<sup>Q</sup>-G1から選択される。

L<sup>Q</sup>-G2：

別の実施形態では、基 L<sup>Q</sup>は、F、H<sub>3</sub>C-、F<sub>2</sub>HC-、F<sub>3</sub>C-、CN、OH、H<sub>3</sub>C-O-、F<sub>2</sub>HC-O-およびF<sub>3</sub>C-O-からなる基 L<sup>Q</sup>-G2から選択される。

L<sup>Q</sup>-G3：

別の実施形態では、基 L<sup>Q</sup>は、FおよびH<sub>3</sub>C-からなる基 L<sup>Q</sup>-G3から選択される。

L<sup>Q</sup>-G4：

30

実施形態 L<sup>Q</sup>-G4によれば、基 L<sup>Q</sup>は H<sub>3</sub>C- である。

【0054】

n：

添え字 n は、0、1、2、3 または 4 から選択される整数である。

別の実施形態によれば、添え字 n は、0、1 または 2 である。

別の実施形態によれば、添え字 n は、1 または 2、特に 1 である。

別の実施形態によれば、添え字 n は、0 または 1 である。

別の実施形態によれば、添え字 n は、1 である。

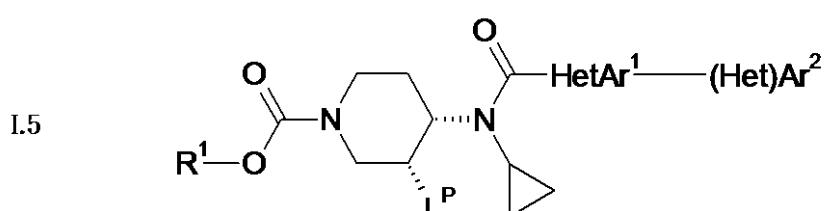
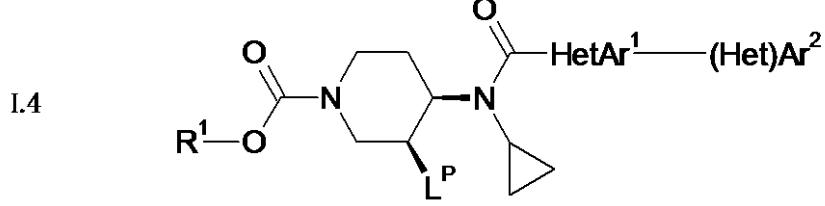
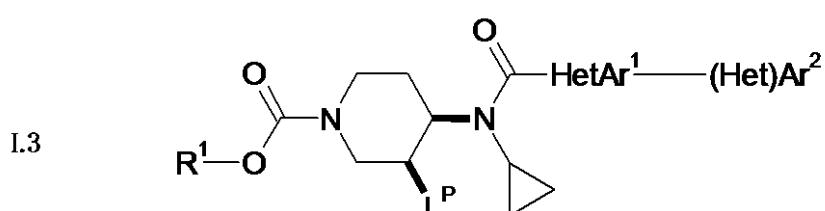
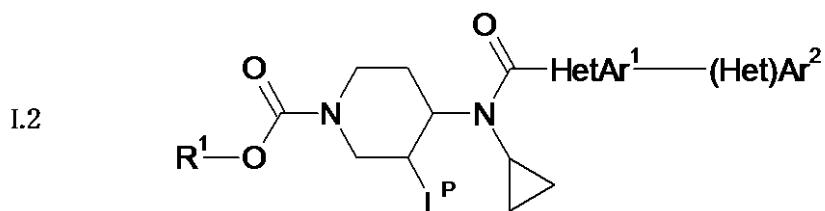
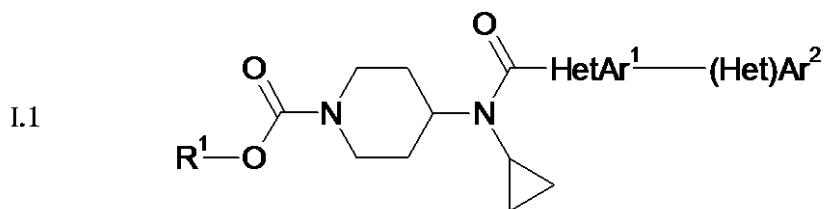
別の実施形態によれば、添え字 n は、0 である。

式 I の化合物の以下の好ましい実施形態は、一般式 I . 1 ~ I . 5 を使用して記載され、この場合、任意の互変異性体および立体異性体、その溶媒和物、水和物および塩、特に薬学的に許容されるその塩が包含される。

40

【0055】

【化19】



基 R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>、HetAr<sup>1</sup>および(Het)Ar<sup>2</sup>は、本明細書で先および以下に定義されている。

【0056】

本発明の好ましい下位の実施形態の例は、以下の表に記載されており、各実施形態の各置換基は、本明細書で先に記載した定義に従って定義され、式Iのすべての他の置換基は、本明細書で先に記載した定義に従って定義される。

【0057】

10

20

30

40

【表1】

実施形態	R <sup>1</sup>	HetAr <sup>1</sup>	(Het)Ar <sup>2</sup>	L <sup>P</sup>	n
E-1	R <sup>1</sup> -G1	HetAr <sup>1</sup> -G1	(Het)Ar <sup>2</sup> -G1	L <sup>P</sup> -G1	1または0
E-2	R <sup>1</sup> -G2	HetAr <sup>1</sup> -G2	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-3	R <sup>1</sup> -G2	HetAr <sup>1</sup> -G3	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-4	R <sup>1</sup> -G3	HetAr <sup>1</sup> -G3	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-5	R <sup>1</sup> -G3	HetAr <sup>1</sup> -G3	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-6	R <sup>1</sup> -G2	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-7	R <sup>1</sup> -G2	HetAr <sup>1</sup> -G3	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-8	R <sup>1</sup> -G3	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-9	R <sup>1</sup> -G4	HetAr <sup>1</sup> -G3	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-10	R <sup>1</sup> -G2	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-11	R <sup>1</sup> -G2	HetAr <sup>1</sup> -G3	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-12	R <sup>1</sup> -G2	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-13	R <sup>1</sup> -G3	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-14	R <sup>1</sup> -G3	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-15	R <sup>1</sup> -G3	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4b	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-16	R <sup>1</sup> -G4	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-17	R <sup>1</sup> -G4	HetAr <sup>1</sup> -G4	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-18	R <sup>1</sup> -G4	HetAr <sup>1</sup> -G5	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-19	R <sup>1</sup> -G4	HetAr <sup>1</sup> -G5	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4b	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-20	R <sup>1</sup> -G4	HetAr <sup>1</sup> -G5	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4	L <sup>P</sup> -G3	1または0

10

20

30

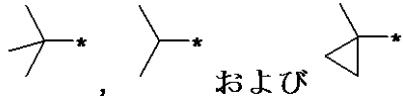
## 【0058】

別の実施形態は、式I

(式中、

R<sup>1</sup>は、

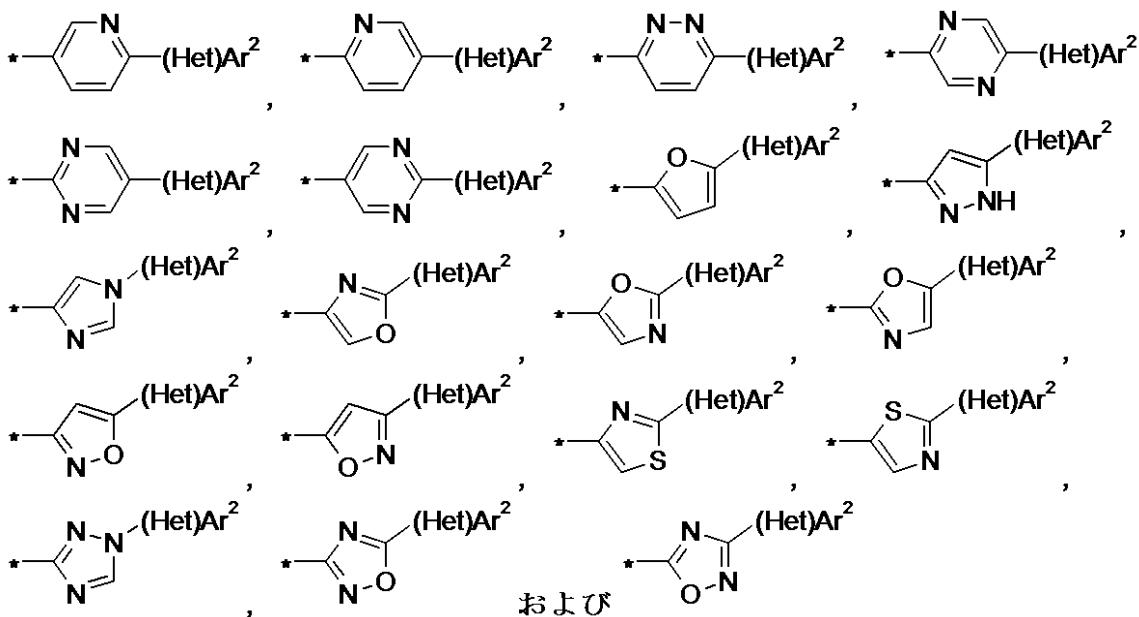
## 【化20】



からなる群から選択され、これらのそれぞれは、1個～3個のF原子で置換されていてもよく、

HetAr<sup>1</sup>は、

## 【化21】



10

20

30

40

からなる群から選択され、各基は、1個のH<sub>3</sub>C-基で追加的に置換されていてもよく、  
【0059】

(Het)Ar<sup>2</sup>-基は、式Iの化合物内のHetAr<sup>2</sup>-部分の位置を示すために図示されており、

(Het)Ar<sup>2</sup>は、フェニル、テトラゾリル、ピリジノニル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ビリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チエニルおよびチアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる群から選択され、

前記フェニルおよびヘテロ芳香族環は、L<sup>A'</sup>から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記フェニル、テトラゾリルおよびヘテロ芳香族環は、1個の基Tで置換されていてもよく、

前記ヘテロ芳香族環において、1個のNH基の中のH原子は、R<sup>N</sup>によって置き換えられてもよく、

R<sup>N</sup>は、H、H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択され、

Tは、F、Br、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CN、-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>N</sup>  
T<sup>1</sup>R<sup>NT<sup>2</sup></sup>、-CH<sub>2</sub>-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH、-CN  
、-C(=O)-NR<sup>NT<sup>1</sup></sup>R<sup>NT<sup>2</sup></sup>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、モルホリン  
-4-イル、-NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O-C  
F<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>および-S(=O)<sub>2</sub>-NHCH<sub>3</sub>からなる群から選択され、

R<sup>NT<sup>1</sup></sup>は、H、C<sub>1-5</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、NC-、HO-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、  
F<sub>3</sub>C-O-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群  
から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

## 【0060】

フェニルは、F、H<sub>3</sub>C-、HO-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-、H<sub>3</sub>C-O-CH<sub>2</sub>-、HO-  
およびH<sub>3</sub>C-O-から独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよく、  
各ヘテロアリールは、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジルおよびピリダジニルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>C-O-CH<sub>2</sub>-、シ

50

クロプロピル、 $\text{H}_3\text{C}-$ および $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

各ヘテロシクリルは、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、1個の $\text{H}_3\text{C}-$ 基で置換されていてもよく、

追加的に、基 $\text{R}^{\text{NT}1}-\text{G}3$ は、残基 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、シクロプロピル- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、2-ヒドロキシシクロヘキシリル- $\text{CH}_2-$ およびテトラヒドロピラニルを含み、

### 【0061】

$\text{R}^{\text{NT}2}$ は、 $\text{H}$ および $-\text{CH}_3$ からなる群から選択されるか、または

基 $\text{R}^{\text{NT}1}$ および $\text{R}^{\text{NT}2}$ は、連結して、およびこれらが結合しているN原子と一緒にになって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよび1,4-オキサゼパニルからなる群から選択される基を形成し、これらのそれぞれは、 $\text{F}$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 、 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_3\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{NC}-$ 、 $\text{HO}-$ 、 $\text{CH}_3-\text{O}-$ および3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルから互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

$\text{L}^{\text{Ar}}$ は、 $\text{F}$ および $\text{H}_3\text{C}-$ からなる群から選択され、

$\text{L}^{\text{P}}$ は $\text{H}_3\text{C}-$ または $\text{F}$ であり、 $n$ は0または1である)の化合物に関する。

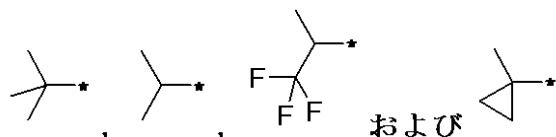
### 【0062】

別の実施形態は、式I

(式中、

$\text{R}^1$ は、

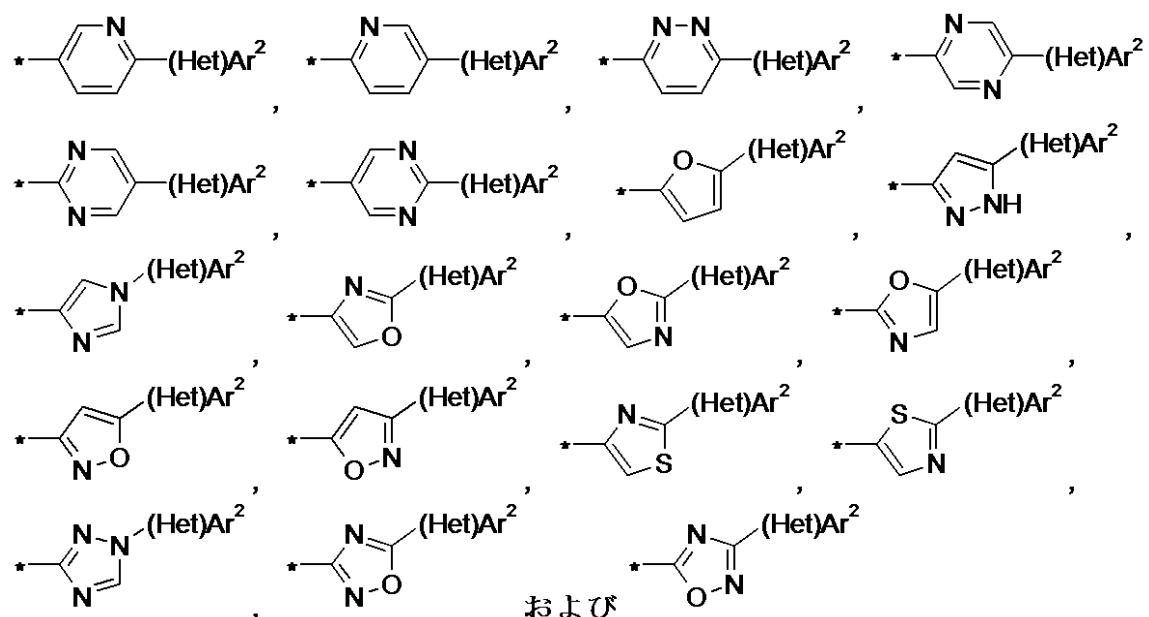
### 【化22】



からなる群から選択され、

$\text{HetAr}^1$ は、

### 【化23】



からなる群から選択され、各基は、1個の $\text{H}_3\text{C}-$ 基で追加的に置換されていてもよく、

10

20

30

40

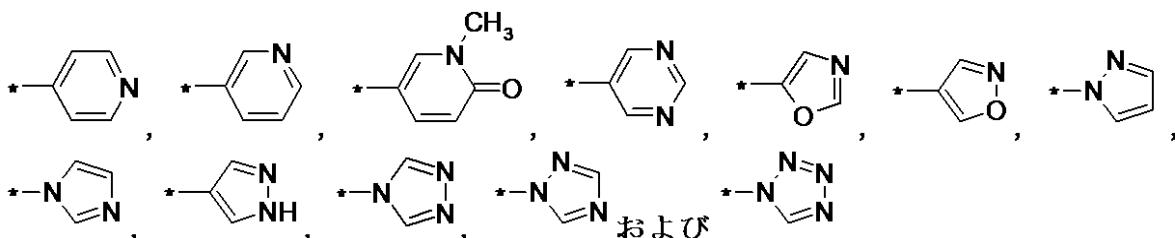
50

## 【0063】

(H<sub>et</sub>)Ar<sup>2</sup>-基は、式Iの化合物内のH<sub>et</sub>Ar<sup>2</sup>-部分の位置を示すために図示されている；

(H<sub>et</sub>)Ar<sup>2</sup>は、

## 【化24】



10

からなる群から選択され、各基は、C<sub>1-3</sub>-アルキル、HO-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-、CN、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-およびC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-から選択される1個の基で置換されていてもよく、1個のH<sub>3</sub>C-基で追加的に置換されていてもよく、

L<sup>P</sup>はFであり、nは0または1である)

の化合物に関する。

## 【0064】

特に好ましい化合物（それらの互変異性体および立体異性体を含む）、その塩、または任意のその溶媒和物もしくは水和物は、以下の実験部分に記載される。

20

本発明の化合物およびそれの中間体は、当業者に公知の、有機合成の文献に記載されている合成法を使用して得ることができる。好ましくは、化合物は、以下により完全に説明される調製方法と同様にして、特に実験部分に記載されるようにして得られる。場合によっては、反応スキームの実施に採用される順序は、変わり得る。当業者には公知であるが、ここに詳述されていないこれらの反応の変形体を使用することもできる。本発明の化合物を調製する一般的な方法は、以下のスキームを研究することにより当業者に明らかとなろう。出発化合物は、市販されており、または文献もしくは本明細書に記載の方法によって調製することができ、または同様もしくは類似の方式で調製することができる。反応を実施する前に、化合物の任意の対応する官能基を、従来の保護基を使用して保護することができる。これらの保護基は、当業者によく知られている方法を使用して、反応順序内の適切な段階で再度切断することができる。

30

## 【0065】

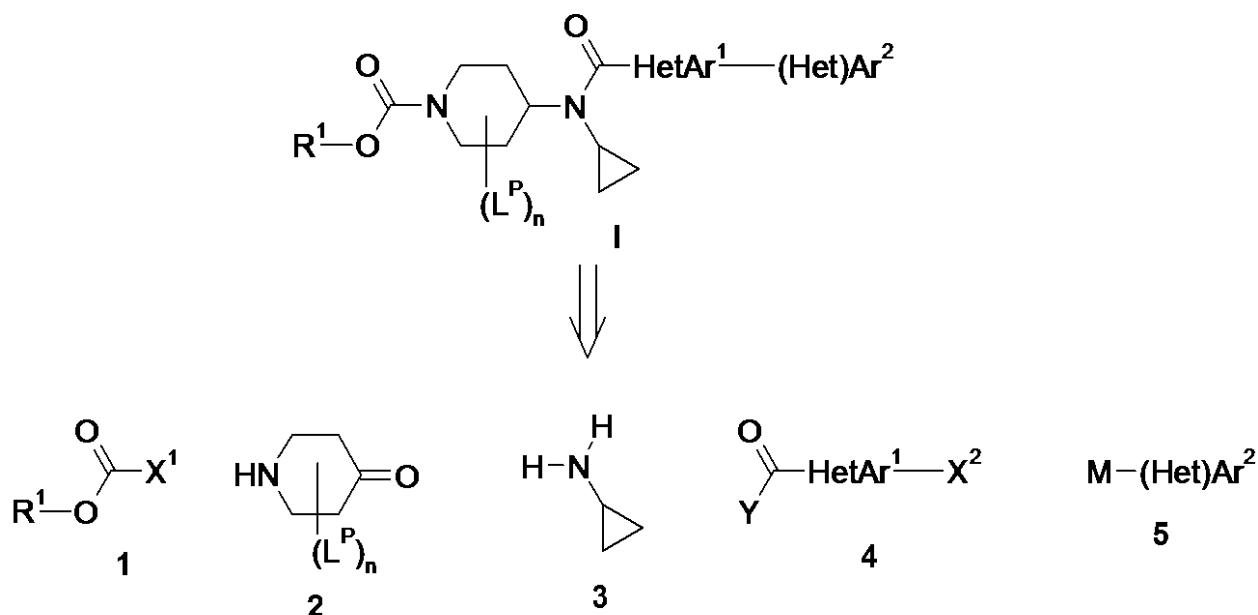
本発明の化合物Iは、スキーム1に図示した通り、主に構成要素1～5から構築することができる。R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>、H<sub>et</sub>Ar<sup>1</sup>、(H<sub>et</sub>)Ar<sup>2</sup>およびnは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。構成要素1～5は、市販されているか、もしくはその合成が報告されている公知の化合物であり、または本明細書もしくは関連化合物に関する文献に記載されている手順と同様にして合成することができる。構成要素を連結させる順序は変えることができ、最も有効な方法は、構成要素の正確な修飾および連結する基の反応性に応じて決まり、それぞれによって変わり得る。原則として、連結させるあらゆる順序のほとんどを想定することができるが、これらの場合のほとんどにおいて、構成要素1を構成要素2と組み合わせた後、構成要素3を結合させ、最後に、構成要素5を既に有していてもよい化合物4を結合させるのが好ましいことがある。個々の1個の残基を変えるため、または特定の標的化合物を合成するために、手順を変更する方が適していることがある。

40

## 【0066】

## 【化25】

スキーム1

 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y$ =脱離基 $M=H$ 、金属または擬金属基

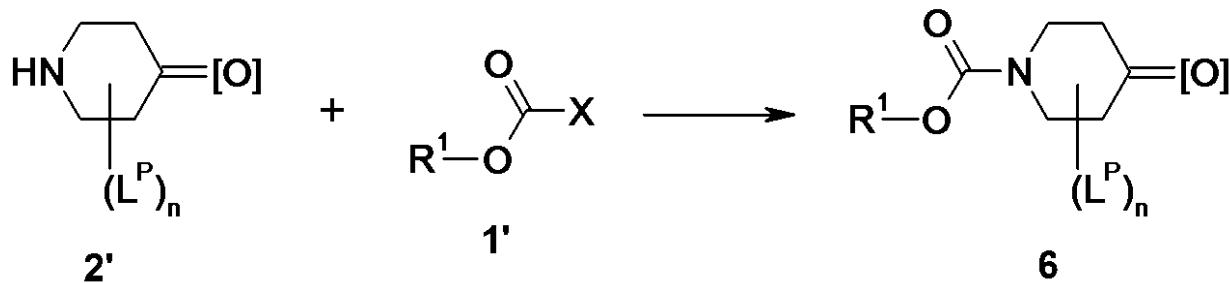
## 【0067】

本発明の化合物(I)またはそれらに至るまでの中間体のピペリジンのN原子に残基 $R^1OC(=O)-$ を結合させる一般的な方法を、スキーム2に概説する。 $R^1$ 、 $L^P$ およびnは、本明細書で先および以下に定義される通りの意味を有する。 $R^1OC(=O)-$ は、好ましくは、例えば、塩化物( $X=C1$ )または無水物( $X=O-C(=O)-OR^1$ )として、求電子性前駆体1'から導入される。求電子性前駆体1'は、好ましくは塩基、例えば $K_2CO_3$ 、ピリジン、4-ジメチルアミノ-ピリジン、トリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンの存在下で、トルエン、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエтан、アセトニトリル、またはこれらの混合物などの溶媒中において、-10~120度で、ピペリジン誘導体2'と反応する。

## 【0068】

## 【化26】

スキーム2



$[O]$  =  $\text{O}$ または $=\text{O}$ に対する保護基、例えば、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$

X=脱離基、例えば、F、Cl、 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^1$ 、 $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_6\text{F}_5$ 、イミダゾール、1-オキシベンゾトリアゾール

## 【0069】

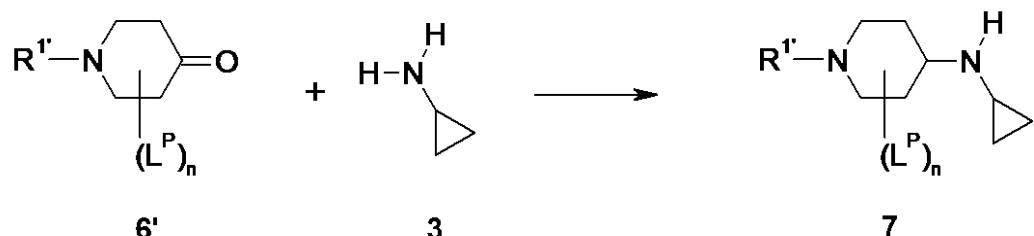
ピペリジンとシクロプロピルアミン断片との連結は、好ましくは還元的アミノ化によって、6'などのピペリジノンおよびシクロプロピルアミン(3)(スキーム3)から確立される。R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>およびnは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。適した還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの錯体金属水素化物であってよく、これらは任意選択により、遷移金属触媒、例えば炭素上パラジウムまたはラネ-N<sup>i</sup>の存在下で用いられる酸、例えば酢酸、または水素と組み合わせて使用される。

20

## 【0070】

## 【化27】

スキーム3



$R^{1'} = R^1\text{OC}(=\text{O})$  または保護基、例えばPhCH<sub>2</sub>、PhCH<sub>2</sub>OOC(=O)、F<sub>3</sub>CC(=O)

## 【0071】

化合物IまたはIに至るまでの任意の中間体における、カルボン酸の炭素原子と、シクロプロピル基を有するNとのアミド結合は、公知の多数の方法および戦略を用いる有機合成では通常の変換である(スキーム4)；R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>、n、HetAr<sup>1</sup>および(Het)Ar<sup>2</sup>は、本明細書で先および以下に定義される通りの意味を有する。カルボン酸は、アミンと結合するのに十分に反応性の誘導体に、別個の反応ステップで、または原位置で変換することができる。先の手順に適したカルボン酸の誘導体は、例えば、カルボン酸塩化物、フッ化物、シアニド、無水物、無水混合物、イミダゾリド、オキシベンゾトリアゾリド、ペンタフルオロフェニルエステルまたは4-ニトロフェニルエステルであり得る。カルボン酸の原位置での活性化は、例えば、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートまたは2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフ

40

50

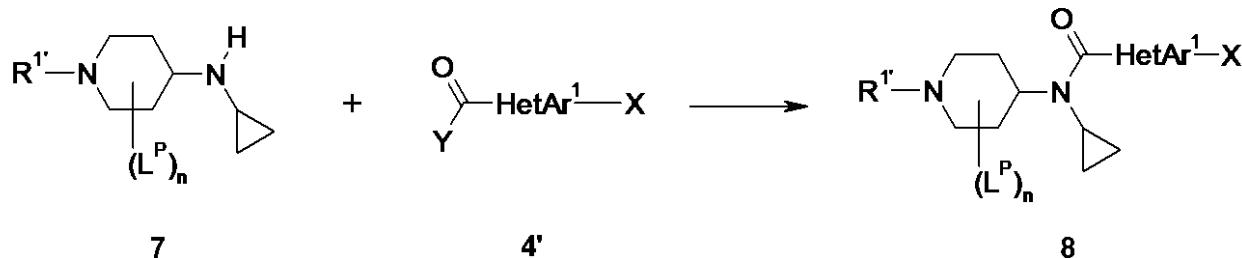
ルオロホスフェートを用いて達成することができる。カップリングは、好ましくは塩基の存在下で、例えばエチル-ジイソプロピル-アミン、トリエチルアミン、イミダゾール、ピリジン、炭酸カリウムもしくは酸化カルシウム、および/または別の添加剤、例えば4-ジメチルアミノピリジンもしくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、好ましくはテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、エーテル、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサンおよびその混合物から選択される溶媒中、好ましくは-10~140度で実施される。

【0072】

10

【化28】

スキーム4



20

$\text{R}^{1'} = \text{R}^1\text{O}\text{C}(=\text{O})$  または保護基、例えば、PhCH<sub>2</sub>、PhCH<sub>2</sub>OOC(=O)、F<sub>3</sub>CC(=O)  
 $\text{X} = (\text{H e t})\text{A r}^2$  または脱離基、例えば、Cl、Br、I、OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>Me  
 $\text{Y} = \text{脱離基、例えば、F、Cl、イミダゾリド、tBuC}(=\text{O})\text{O、iPrC}(=\text{O})\text{O、}$   
 ベンゾトリアゾール-1-イル-O、ペンタフルオロフェノキシ、4-ニトロフェノキシ

【0073】

IまたはIに至るまでの中間体のヘテロ芳香族環HetAr<sup>1</sup>、例えば化合物9への(Het)Ar<sup>2</sup>の結合は、スキーム5に図示した通りにして達成することができる。HetAr<sup>1</sup>および(Het)Ar<sup>2</sup>は、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。化合物9は、好ましくは、Cl、Br、I、F<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub>、H<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub>およびPhSO<sub>3</sub>などの脱離基を有する求電子成分として用いられ、(Het)Ar<sup>2</sup>は、酸性H、金属または擬金属基を有する求核性パートナー、例えばB(OH)<sub>2</sub>、BF<sub>3</sub>K、B(OCMe<sub>2</sub>CM<sub>2</sub>O)、ZnCl、ZnBrおよびZnIである。2つの成分のカップリングは、好ましくは、Fe、Cu、NiまたはPdから導出される遷移金属種によって媒介される。活性触媒は、リガンド、例えばホスフィン、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、置換されていてもよいビフェニル-ジシクロヘキシルホスフィンまたはビフェニル-ジ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィンまたはトリフリルホスフィン、ピリジン類、2,2'-ビピリジンまたは1,10-フェナントロリンなどのピリジン、エチレンジアミン、ホスファイト、1,3-二置換イミダゾール(imidazole)またはイミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリルまたはニトリルとの遷移金属、遷移金属の元素形態、例えば炭素上PdまたはFeもしくはPdのナノ粒子、塩、例えばフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフレートもしくはトリフルオロ酢酸塩、または列挙した異なる化学種の組合せとの錯体であり得る。ハロゲン塩、例えばLiCl、KFおよびnBu<sub>4</sub>NFなどの、求電子試薬および求核試薬添加物の性質に応じて、水酸化物供給源、例えばKOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、銀塩、例えばAg<sub>2</sub>OおよびAg(O<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ならびに/またはCu塩、例えばCuIおよび銅チオフェン-2-カルボキシレートは、有利な場合もあるし、カップリングの進行に必須ですらある場合もある。カップリングは、好ましくは、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミ

30

40

40

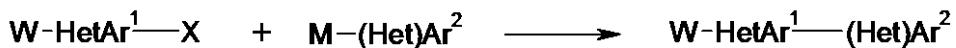
50

ド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アルコール、水またはその混合物中、-10~180で実施される。2つの構成要素の反応性は、反転することができ、すなわち化合物9を、金属または擬金属残基Mを担持する求核試薬にし、(Het)Ar<sup>2</sup>を、脱離基Xを担持する求電子試薬にすると、類似の反応条件下で同じ生成物が得られる。カップリングパートナーの性質に応じて、いずれの方式も利用可能であり得るか、またはこれらのうちの1つのみが利用可能であり得る。

【0074】

【化29】

スキーム5



9

6

10

10

W=例えば、CN、C(=O)OC<sub>1-4</sub>-アルキル、C(=O)OH、C(=O)OCH<sub>2</sub>アリール、C(=O)Oアリル  
X=脱離基、例えば、CI、Br、I、OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>Me  
M=Hまたは(偽)金属基、例えば、B(OH)<sub>2</sub>、BF<sub>3</sub>K、B(OCMe<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>O)、ZnCl/Br/I、MgCl/Br/I

【0075】

20

提示した合成経路は、保護基の使用によって変わり得る。例えば、ヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノまたはイミノなどの存在する反応基は、従来の保護基によって反応中に保護することができ、この保護基は、反応後に再度切断される。それぞれの官能基に適した保護基およびそれらの除去は、当業者に周知であり、有機合成の文献に記載されている。

一般式Iの化合物は、前述の通り、それらの鏡像異性体および/またはジアステレオマーに分割することができる。したがって、例えばシス/トランス混合物は、それらのシスおよびトランス異性体に分割することができ、ラセミ化合物は、それらの鏡像異性体に分離することができる。

シス/トランス混合物は、例えばクロマトグラフィーによって、そのシスおよびトランス異性体に分割することができる。ラセミ体として生じる一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法によってそれらの光学対掌体に分離することができ、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それ自体公知の方法、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化を使用して、それらの異なる物理化学特性を利用することによって、それらのジアステレオマーに分割することができる。その後、得られた化合物がラセミ体である場合、それらは前述の通り鏡像異性体に分割することができる。

30

【0076】

40

ラセミ体は、好ましくは、カラムクロマトグラフィーでキラル相によって、または光学的に活性な溶媒から結晶化させることによって、またはラセミ化合物との塩もしくはエステルもしくはアミドなどの誘導体を形成する光学的に活性な物質と反応させることによって分割される。塩は、塩基性化合物については鏡像異性的に純粋な酸を用いて、酸性化合物については鏡像異性的に純粋な塩基を用いて形成することができる。ジアステレオマー誘導体は、鏡像異性的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体またはアルコールを用いて形成される。こうして得られた塩または誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学特性、例えば可溶性の差異を利用することによって達成できる。遊離対掌体は、適切な薬剤の作用によって、純粋なジアステレオマー塩または誘導体から放出させることができる。このような目的のために一般的に使用される光学的に活性な酸および補助残基として適用可能な光学的に活性なアルコールは、当業者に公知である。

前述の通り、式Iの化合物は、塩に変換することができ、特に製薬上の使用のために、

50

薬学的に許容される塩に変換することができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

#### 【0077】

##### 用語および定義

本明細書で具体的に定義されていない用語は、本開示および状況に照らして当業者によって与えられるであろう意味を有するべきである。しかし本明細書で使用される場合、以下の用語は、反対のことが特定されない限り示される意味を有し、以下の慣例に従う。

用語「本発明による化合物（複数可）」、「式Iの化合物（複数可）」、「本発明の化合物（複数可）」等は、本発明の式Iの化合物（それらの互変異性体、立体異性体を含む）およびその混合物、ならびにその塩、特に薬学的に許容されるその塩、ならびにかかる化合物の溶媒和物および水和物（かかる互変異性体、立体異性体およびその塩の溶媒和物および水和物を含む）を示す。

#### 【0078】

用語「治療」および「治療する」は、防止的、すなわち予防的、または治療的、すなわち治療的および／もしくは緩和的な治療の両方を包含する。したがって、用語「治療」および「治療する」は、前記状態を、特に明白な形態で既に発症している患者の治療的な治療を含む。治療的な治療は、特定の徴候の症状を軽減するための対症療法、あるいは徴候の状態を逆行もしくは部分的に逆行させ、または疾患の進行を停止もしくは緩徐するための原因治療であってもよい。したがって、本発明の組成物および方法は、例えば、長期にわたる治療的な治療として、ならびに長期療法のために使用することができる。さらに、用語「治療」および「治療する」は、予防治療を含み、すなわち本明細書で先に列挙した状態を発症する危険性がある患者を治療し、したがって前記危険性を低減することを含む。

#### 【0079】

本発明が治療を必要としている患者に言及する場合、本発明は、主に哺乳動物、特にヒトの治療に関する。

用語「治療有効量」は、(i)特定の疾患もしくは状態を治療もしくは予防し、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状を減弱、寛解もしくは排除し、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を予防もしくは遅延する、本発明の化合物の量を意味する。

用語「モジュレートされる」または「モジュレートする」または「モジュレート（複数可）」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、本発明の1種または複数の化合物を用いてGタンパク質共役受容体GPR119を活性化することを指す。

用語「媒介される」または「媒介」または「媒介する」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、(i)特定の疾患もしくは状態の予防を含む治療、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の減弱、寛解もしくは排除、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症の予防もしくは遅延を指す。

#### 【0080】

用語「置換されている」は、本明細書で使用される場合、指定の原子、ラジカルまたは部分上の任意の1個または複数の水素が、原子の正常な原子価を超えないという条件で、指示された群から選択されるもので置き換えられていること、およびその置換によって、許容される安定性を有する化合物が得られることを意味する。

以下に定義の基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、基に先行してしばしば特定され、例えばC<sub>1-6</sub>-アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアルキルラジカルを意味する。一般に、2つ以上のサブグループを含む基では、最後の名称のサブグループがラジカルの結合点であり、例えば、置換基「アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキル-」は、C<sub>1-3</sub>-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、後者のアルキル基は、コアに、または置換基が結合している基に結合している。

10

20

30

40

50

## 【0081】

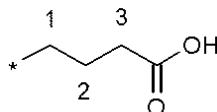
本発明の化合物が、化学名の形態で、式として図示されている場合、もし任意の矛盾が生じたら、式が優先するものとする。

アスタリスクは、結合を示す下位式において使用することができ、この結合は、定義の通りコア分子につながっている。

置換基の原子の命数法では、コアに最も近い、または置換基が結合している基に最も近い原子から出発する。

例えば、用語「3-カルボキシプロピル基」は、以下の置換基を表し、

## 【化30】



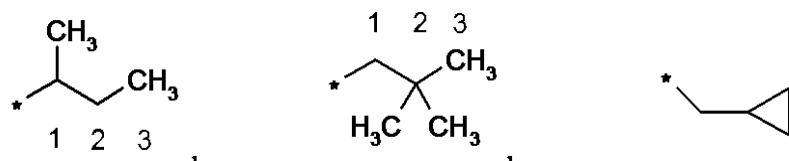
10

ここで、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している。

## 【0082】

用語「1-メチルプロピル-」、「2,2-ジメチルプロピル-」または「シクロプロピルメチル-」基は、以下の基を表す。

## 【化31】



20

アスタリスクは、結合を示す下位式において使用することができ、この結合は、定義の通りコア分子につながっている。

基の定義において、用語「各X、YおよびZ基は、～で置換されていてもよい」等は、各基X、各基Yおよび各基Zが、それぞれ別個の基として、または構成された基のそれ一部として、定義の通り置換され得ることを示す。例えば、定義「R<sup>ex</sup>」は、H、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキルまたはC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-を示し、各アルキル基は、1個または複数のL<sup>ex</sup>で置換されてもよい」等は、アルキルという用語を含む前述の基のそれぞれにおいて、すなわち基C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキルおよびC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が、定義の通りL<sup>ex</sup>で置換され得ることを意味する。

30

## 【0083】

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E/Z異性体等）およびそのラセミ体、ならびに異なる割合の別個の鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはかかる異性体および鏡像異性体が存在する先の形態のいずれかの混合物、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む塩、ならびに遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む、例えば水和物などのその溶媒和物を包含するものとする。

40

句「薬学的に許容される」は、良好な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合う化合物、材料、組成物および／または剤形を指すために本明細書で用いられる。

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用な酸の塩も、本発明の一部である。

50

用語ハロゲンは、一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

#### 【0084】

$n$  が整数 2 ~  $n$  である用語「 $C_{1-n}$  - アルキル」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、1 ~  $n$  個の C 原子を有する非環式の飽和した分岐または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えば、用語  $C_{1-5}$  - アルキルは、ラジカル  $H_3C$  - 、  $H_3C - CH_2$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2$  - 、  $H_3C - CH(CH_3)$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH(CH_3)$  - 、  $H_3C - CH(CH_3) - CH_2$  - 、  $H_3C - C(CH_3)_2$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH(CH_3)$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH(CH_3)$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2$  - 、  $H_3C - C(CH_3)_2$  - 、  $H_3C - CH(CH_3) - CH_2$  - 、  $H_3C - C(CH_3)_2$  - および  $H_3C - CH_2 - CH(CH_2CH_3)$  - を包含する。  
10

$n$  が整数 2 ~  $n$  である用語「 $C_{1-n}$  - アルキレン」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、1 ~  $n$  個の炭素原子を含有する非環式の直鎖または分岐鎖の二価のアルキルラジカルを示す。例えば、用語  $C_{1-4}$  - アルキレンには、 $- (CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - CH_2)$  - 、  $- (CH(CH_3))$  - 、  $- (CH_2 - CH_2 - CH_2)$  - 、  $- (C(CH_3)_2)$  - 、  $- (CH(CH_2CH_3))$  - 、  $- (CH(CH_3) - CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - CH(CH_3))$  - 、  $- (CH_2 - CH_2 - CH(CH_3))$  - 、  $- (CH_2 - CH(CH_3) - CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - CH_2 - CH(CH_3))$  - 、  $- (CH_2 - CH(CH_3) - CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - C(CH_3)_2)$  - 、  $- (C(CH_3)_2 - CH_2)$  - 、  $- (CH(CH_3) - CH(CH_3))$  - 、  $- (CH_2 - CH(CH_2CH_3))$  - 、  $- (CH(CH_2CH_2CH_3) - CH_2)$  - 、  $- (CH(CH_2CH_2CH_3) - CH(CH_3))$  - および  $- (CH_2 - CH(CH_2CH_3))$  - が含まれる。  
20

#### 【0085】

用語「 $C_{2-n}$  - アルケニル」は、少なくとも 2 つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$  - アルキル」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも 2 つが、二重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語  $C_{2-3}$  - アルケニルには、 $- CH = CH_2$ 、 $- CH = CH - CH_3$ 、 $- CH_2 - CH = CH_2$  が含まれる。

用語「 $C_{2-n}$  - アルケニレン」は、少なくとも 2 つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$  - アルキレン」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも 2 つが、二重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語  $C_{2-3}$  - アルケニレンには、 $- CH = CH -$ 、 $- CH = CH - CH_2$  - 、 $- CH_2 - CH = CH -$  が含まれる。  
30

用語「 $C_{2-n}$  - アルキニル」は、少なくとも 2 つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$  - アルキル」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも 2 つが、三重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語  $C_{2-3}$  - アルキニルには、 $- C \equiv CH$ 、 $- C \equiv C - CH_3$ 、 $- CH_2 - C \equiv CH$  が含まれる。

#### 【0086】

用語「 $C_{2-n}$  - アルキニレン」は、少なくとも 2 つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$  - アルキレン」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも 2 つが、三重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語  $C_{2-3}$  - アルキニレンには、 $- C \equiv C -$ 、 $- C \equiv C - CH_2$  - 、 $- CH_2 - C \equiv C -$  が含まれる。  
40

用語「 $C_{3-n}$  - カルボシクリル」は、単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、3 ~  $n$  個の C 原子を有する单環式、二環式または三環式の、飽和または不飽和の炭化水素ラジカルを示す。炭化水素ラジカルは、好ましくは、非芳香族である。好ましくは、3 ~  $n$  個の C 原子は、1 個または 2 個の環を形成する。二環式または三環式環系の場合、その環は、単結合によって互いに結合することができ、または縮合していくてもよく、またはスピロ環系もしくは架橋環系を形成することができる。例えば、用語  $C_{3-10}$  - カルボシクリルには、 $C_{3-10}$  - シクロアルキル、 $C_{3-10}$  - シクロアルケニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルが含まれる。最も好ましくは、用語  $C_{3-n}$  - カルボシクリルは、 $C_{3-n}$  - シク  
50

ロアルキル、特に  $C_{3-n}$ -シクロアルキルを示す。

【0087】

$n$  が整数 4 ~  $n$  である用語「 $C_{3-n}$ -シクロアルキル」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、3 ~  $n$  個の C 原子を含有する環式の飽和した非分岐の炭化水素ラジカルを示す。環式基は、单環、二環、三環またはスピロ環式、最も好ましくは单環式であってよい。かかるシクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が含まれる。

二環式という用語は、スピロ環を含む。

10

$n$  が整数 3 ~  $n$  である用語「 $C_{3-n}$ -シクロアルケニル」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、少なくとも 2 つが二重結合によって互いに結合している 3 ~  $n$  個の C 原子を有する、環式の、不飽和であるが非芳香族の非分岐炭化水素ラジカルを示す。例えば、用語  $C_{3-n}$ -シクロアルケニルには、シクロブテンイル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘptaジエニルおよびシクロヘptaトリエニルが含まれる。

【0088】

用語「アリール」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、6 個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族の单環式基を示し、この基は、芳香族、飽和または不飽和であり得る第 2 の 5 員または 6 員の炭素環式基にさらに縮合してもよい。アリールには、それに限定されるものではないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルが含まれる。より好ましくは、用語「アリール」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、フェニルまたはナフチル、最も好ましくはフェニルを示す。

20

【0089】

用語「ヘテロシクリル」は、N、O または S (O), (r = 0, 1 または 2) から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有し、カルボニル基をさらに有することができる、飽和または不飽和の单環、二環、三環またはスピロ炭素環式の、好ましくは单環、二環またはスピロ環式の環系を意味する。より好ましくは、用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、N、O または S (O), (r = 0, 1 または 2) から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有し、カルボニル基をさらに有することができる、飽和または不飽和の、さらにより好ましくは飽和の、单環、二環またはスピロ環式の環系を意味する。用語「ヘテロシクリル」は、すべての可能な異性体形態を含むものとする。かかる基の例には、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ピペラジノニルおよびモルホリノニルが含まれる。

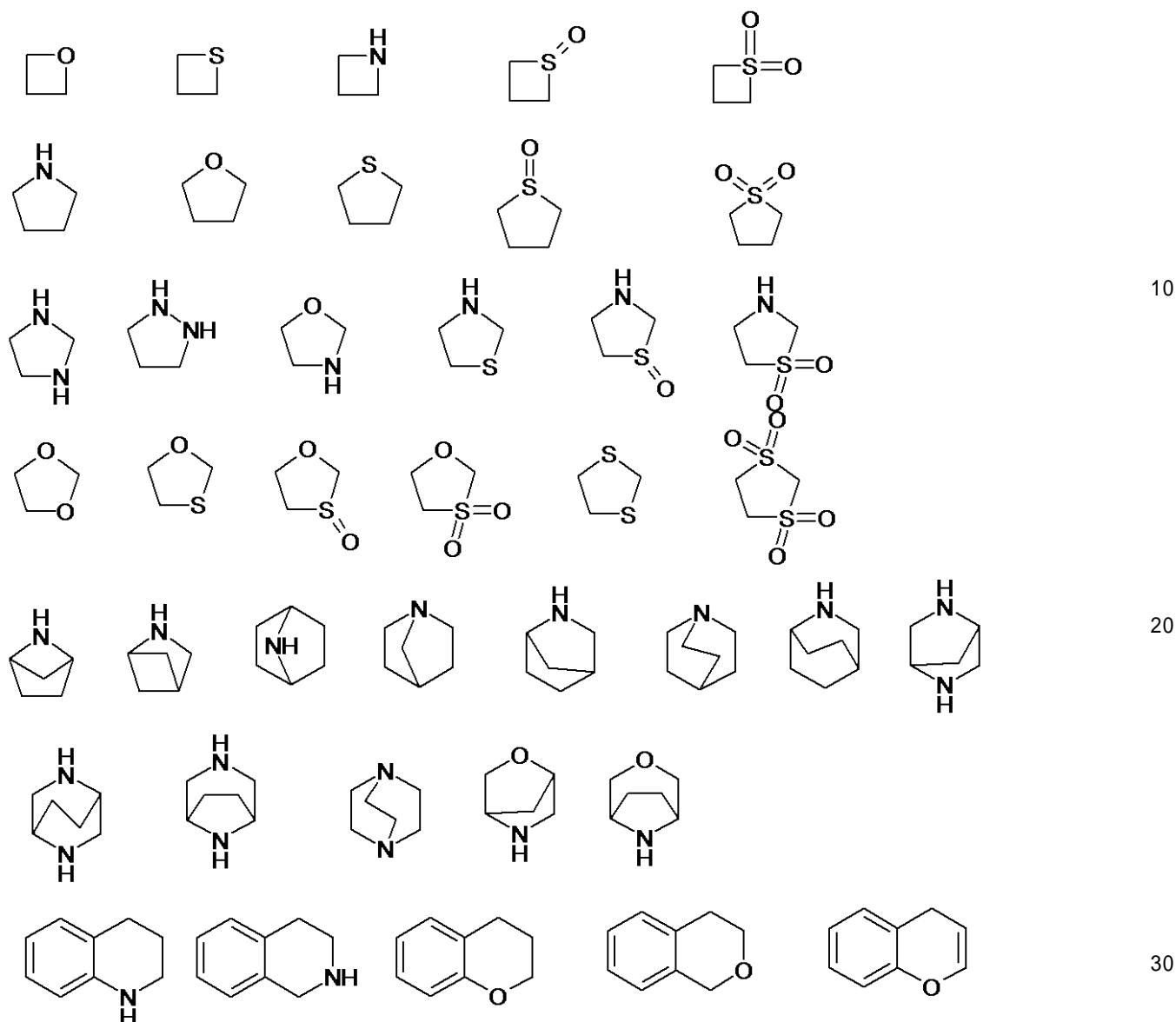
30

したがって、用語「ヘテロシクリル」は、適切な価数が維持される限り、それぞれの形態が共有結合を介して任意の原子に結合することができるので、ラジカルとして図示されていない以下の例示的な構造を含む。

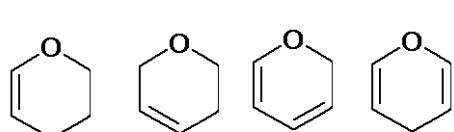
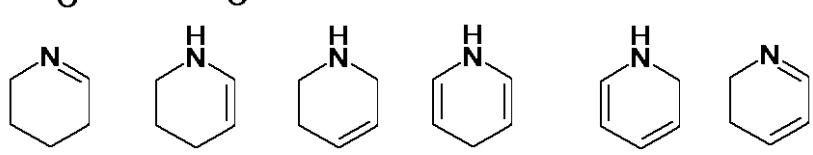
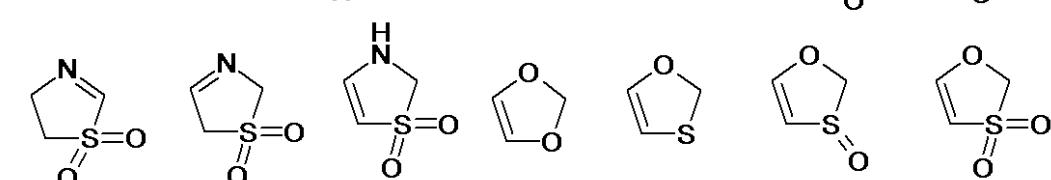
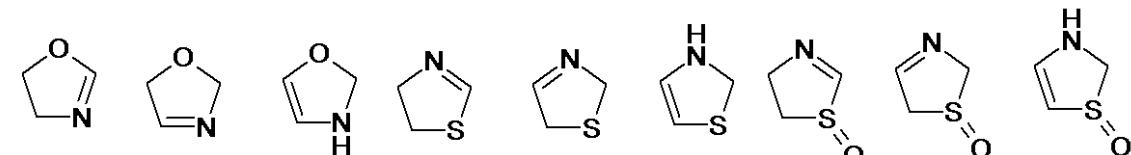
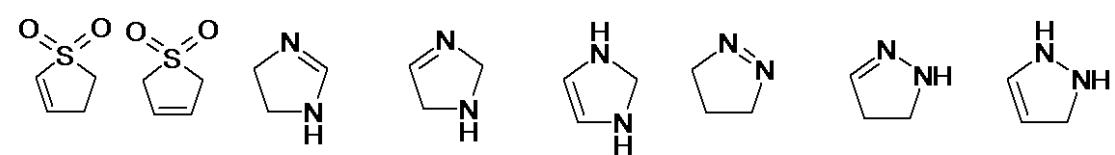
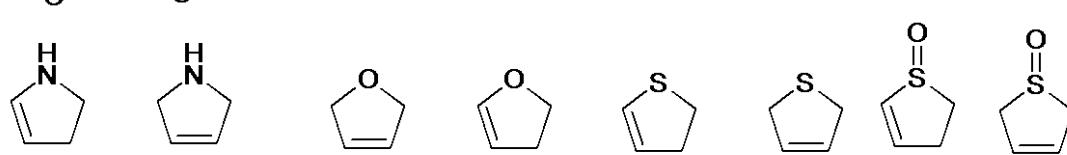
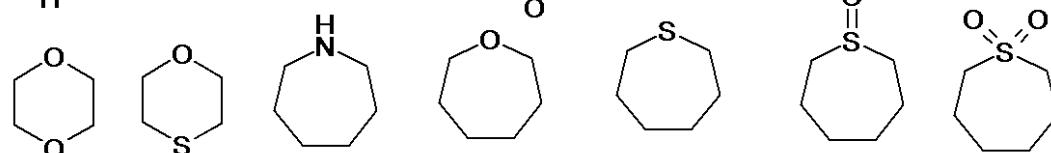
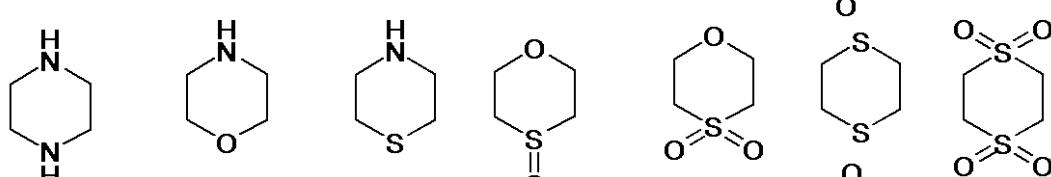
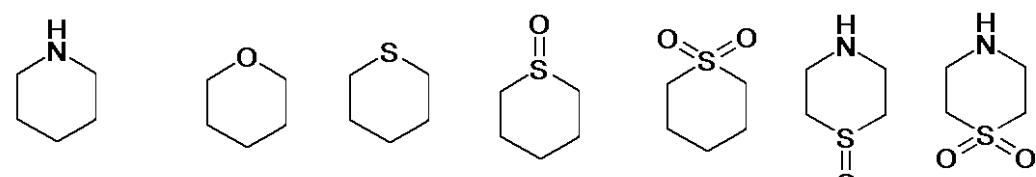
40

【0090】

【化 3 2】



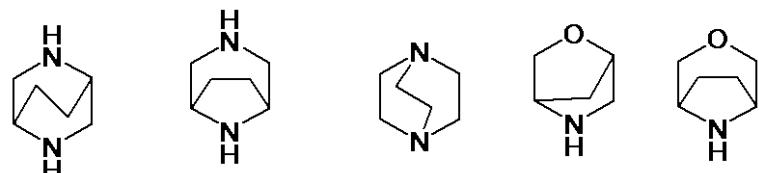
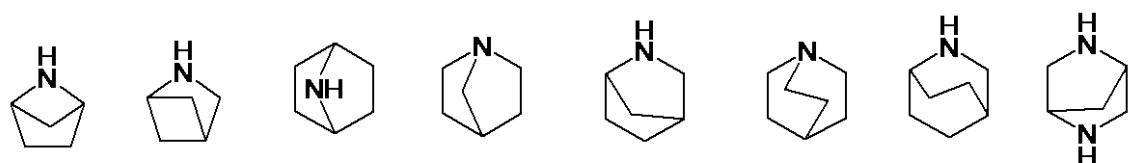
【化 3 3】



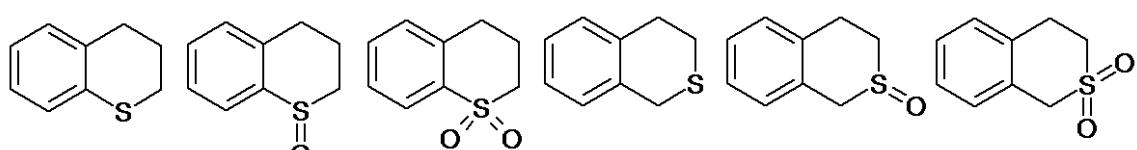
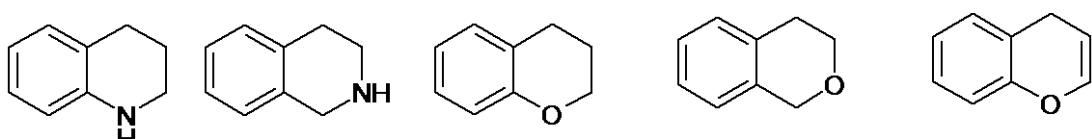
40

【 0 0 9 2 】

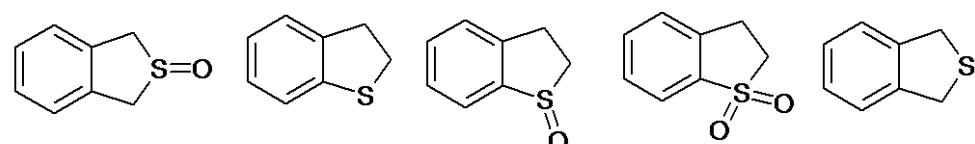
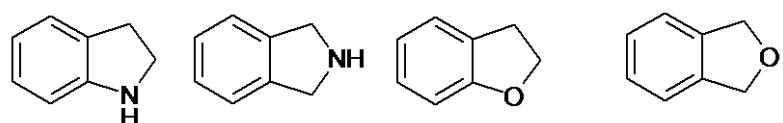
【化 3 4】



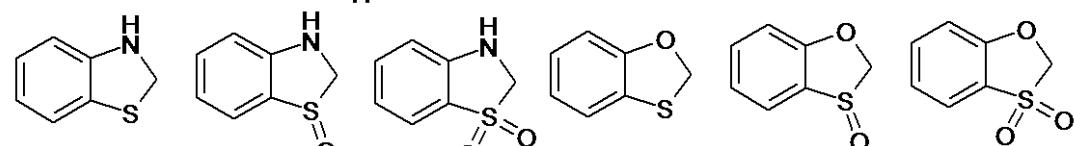
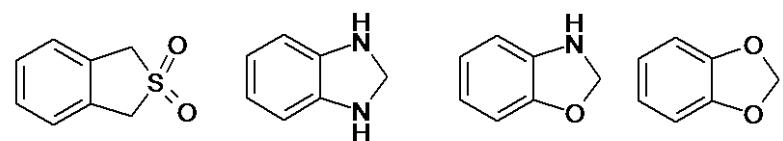
10



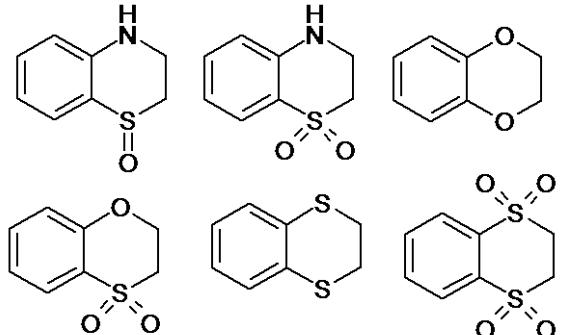
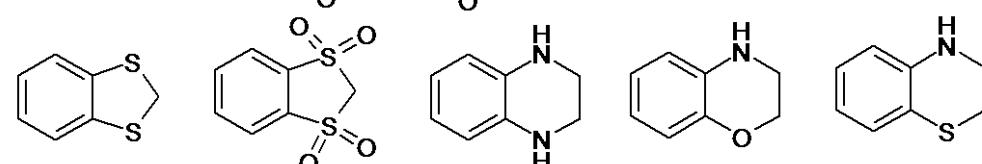
20



30



40



【0 0 9 3】

50

用語「ヘテロアリール」は、N、OまたはS(O)<sub>r</sub>(r=0、1または2)から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する、単環式または多環式、好ましくは单環式または二環式の環系を意味し、この場合、ヘテロ原子の少なくとも1つは、芳香族環の一部であり、前記環系は、カルボニル基を含有することができる。より好ましくは、用語「ヘテロアリール」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、N、OまたはS(O)<sub>r</sub>(r=0、1または2)から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の環系を意味し、この場合、ヘテロ原子の少なくとも1つは、芳香族環の一部であり、前記環系は、カルボニル基を含有することができる。用語「ヘテロアリール」は、すべての可能な異性体形態を含むものとする。

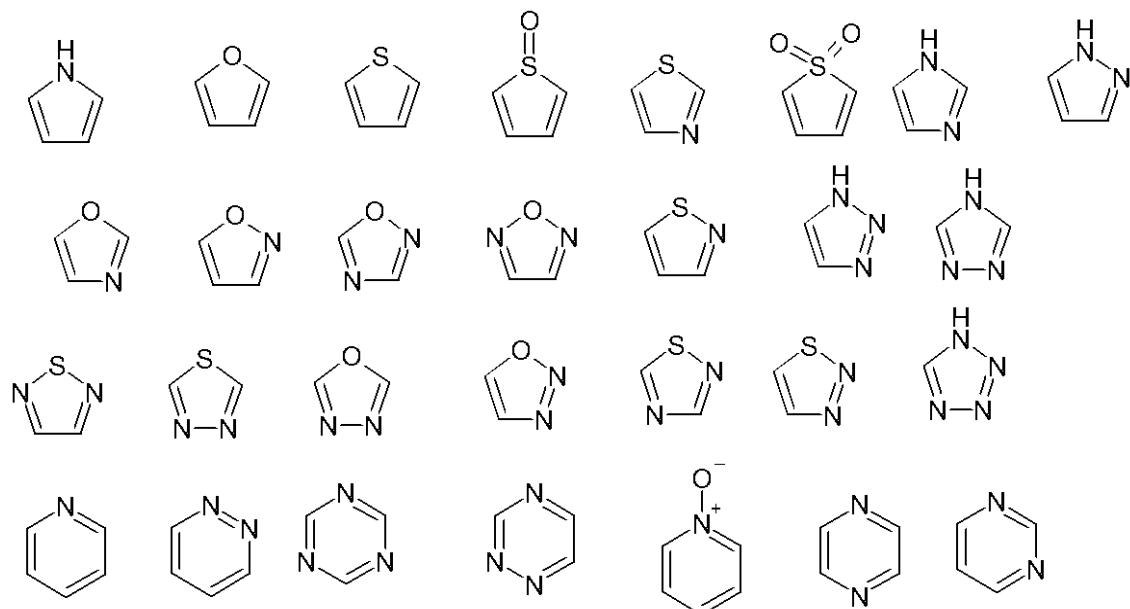
【0094】

10

したがって、用語「ヘテロアリール」は、適切な価数が維持される限り、それぞれの形態が共有結合を介して任意の原子に結合することができるので、ラジカルとして図示されていない以下の例示的な構造を含む。

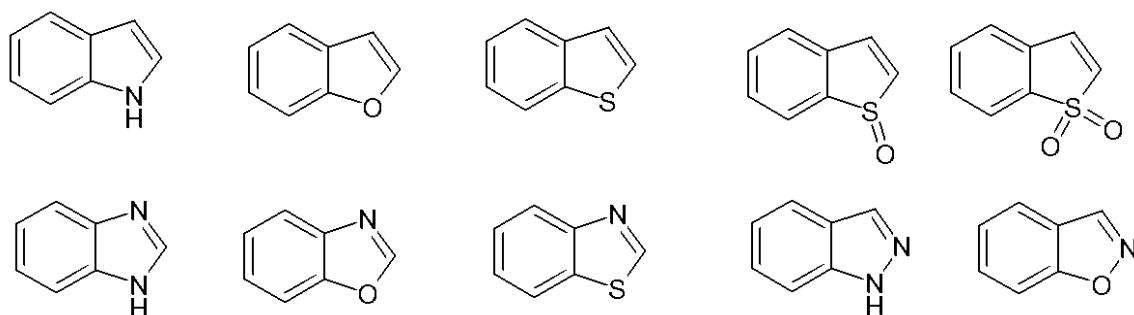
【0095】

【化35】



20

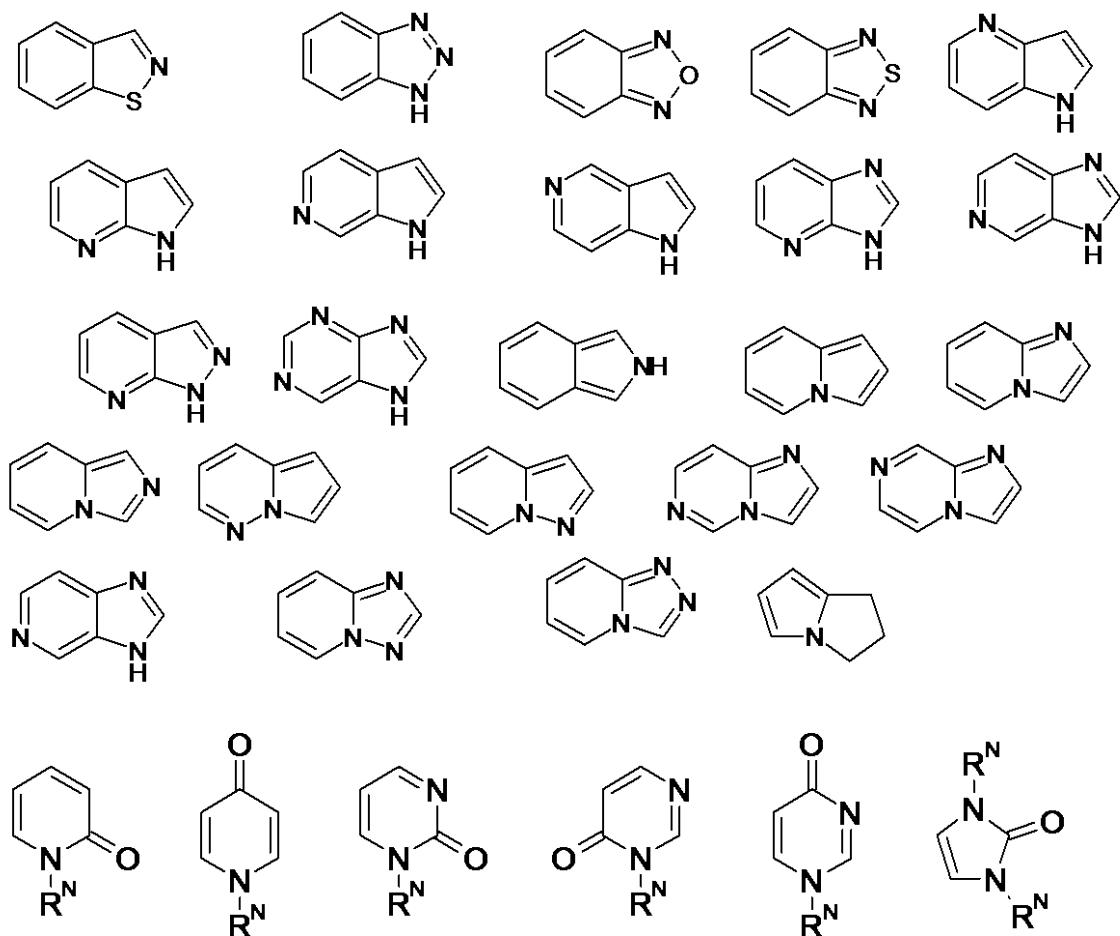
30



40

【0096】

## 【化36】



$R^N = H$ 、またはC原子を介して結合している残基

## 【0097】

前述の用語の多くは、式または基の定義において繰り返して使用することができ、各場合、前述の意味の1つを互いに独立に有することができる。

## 【0098】

## 薬理学的活性

本発明の化合物の活性は、以下のアッセイを使用して実証することができる。

本発明の式Iの化合物は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性をモジュレートする。GPR119の活性化および細胞内cAMP濃度の刺激に対する化合物の効果は、PerkinElmer製のAlphaScreen cAMPアッセイキット(Cat. No. #6760625R)を使用して決定される。

## 【0099】

MIN6細胞[Miyazaki J et al. Endocrinology. 1990 Jul;127(1):126-32]に、ヒトGPR119cDNA用の発現ベクター(Acc. No. NP\_848566)を安定にトランスフェクトする。Min-6/hGPR119細胞を、DMEM、10%FBS、50μMのL-メルカプトエタノール、0.3mg/mLのGeneticin、2mMのGlutamax中、37°C、5%CO<sub>2</sub>で培養する。アッセイのために、細胞をOptiplates(白色、384ウェル、160W-バーコード化、TC、無菌、蓋付き、Cat. No. #6007688(Perkin Elmer)、細胞10000個/ウェル、50μl)に播種する。次に、蓋で覆ったプレートを、37°C/5%CO<sub>2</sub>で

40

50

24時間インキュベートする。培地をウェルから完全に吸引した後、試験化合物10μlを添加し、化合物を、刺激緩衝液(140mMのNaCl、3.6mMのKCl、0.5mMのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.5mMのMgSO<sub>4</sub>、1.5mMのCaCl<sub>2</sub>、10mMのHepes、5mMのNaHCO<sub>3</sub>(pH7.4)、0.5mMのIBMXおよび0.1%BSA、最終的なDMSO濃度は1%である)を使用して希釈する。室温(約20℃)で45分間インキュベートした後、AlphaScreen cAMPアッセイキット(PerkinElmer製のCat. No. #6760625R)を使用してcAMP濃度を決定する。ビオチン-cAMP(溶解緩衝液(5mMのHepes(pH7.4)、0.1%BSA、0.5%Tween)中、最終濃度1U/ウェル)10μlおよびBead溶液(溶解緩衝液中、最終濃度1U/ウェル)10μLを添加する。プレートを、室温でさらに2時間インキュベートする。cAMP標準曲線を使用して、cAMP濃度をAlphaScreen計数から算出する。データ分析は、適切なソフトウェア(GraphPad Prism)を使用して、EC<sub>50</sub>値および陽性対照に基づく最大値を算出することによって実施する。本発明の化合物は、細胞内cAMPレベルを、3~5の範囲で増大する。

#### 【0100】

本発明の化合物は、一般に、約1nM~約10μM、好ましくは1nM~1μMの範囲、好ましくは1μM未満、特に好ましくは500nM未満、特に最も好ましくは100nM未満のEC<sub>50</sub>値を有する。

#### 【0101】

本発明の化合物のEC<sub>50</sub>値(cAMPアッセイ)を、以下の表に示す。化合物番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【表2】

例番号	EC <sub>50</sub> [nM]						
1	82	2	213	3	204	4	1459
5	62	6	1297	7	1198	8	120
9	224	10	748	11	136	12	72
13	132	14	145	15	157	16	66
17	680	18	5	19	21	20	7
21	33	22	210	23	18	24	42
25	97	26	360	27	1795	28	159
29	118	30	176	31	48	32	35
33	639	34	86	35	136	36	358
37	142	38	9	39	3	40	7
41	11	42	2	43	14	44	47
45	25	46	3	47	1862	48	1342
49	149	50	505	51	140	52	211
53	120	54	129	55	106	56	2777
57	3751	58	2205	59	167	60	76
61	13	62	786	63	42	64	934
65	1166	66	636	67	219	68	544
69	1117	70	489	71	90	72	14
73	1667	74	1014	75	170	76	71
77	55	78	9	79	210	80	75
81	98	82	65	83	15	84	140
85	46	86	171	87	443	88	349
89	240	90	8	91	44	92	151
93	209	94	349	95	229	96	192
97	59	98	71	99	37	100	810
101	441	102	109	103	168	104	180
105	144	106	253	107	114	108	312
109	85	110	141	111	64	112	220
113	597	114	378	115	164	116	445
117	275	118	129	119	147	120	212
121	180	122	55	123	637	124	102
125	180	126	99	127	108	128	156
129	548	130	193	131	175	132	98
133	516	134	561	135	914	136	194
137	264	138	346	139	263	140	441
141	231	142	105	143	168	144	230
145	1002	146	64	147	159	148	395

10

20

30

40

149	297	150	238	151	123	152	109
153	109	154	508	155	448	156	114
157	401	158	359	159	303	160	229
161	278	162	501	163	405	164	221
165	173	166	359	167	146	168	261
169	179	170	208	171	383	172	226
173	234	174	170	175	165	176	346
177	456	178	237	179	338	180	289
181	206	182	319	183	63	184	149
185	390	186	617	187	122	188	311
189	434	190	820	191	420	192	421
193	300	194	325	195	486	196	215
197	169	198	715	199	395	200	449
201	180	202	171	203	295	204	302
205	347	206	312	207	369	208	181
209	312	210	593	211	561	212	350
213	521	214	418	215	393	216	424
217	550	218	216	219	375	220	183
221	110	222	545	223	634	224	157
225	185	226	179	227	161	228	379
229	177	230	297	231	414	232	422
234	297	235	307	236	317	237	408
238	111	239	424	240	171	241	245
242	593	243	309	244	237	245	322
246	169	247	51	258	61		

10

20

30

40

50

## 【0102】

あるいは、G P R 1 1 9 の活性化に対する化合物の効果を、以下の通りにして決定する。

ヒト G P R 1 1 9 受容体を発現する細胞からの c A M P の蓄積の定量的検出は、Perkin Elmer 製 L A N C E c A M P - 3 8 4 キット (Cat # A D 0 2 6 4) を製造業者のプロトコルに従って使用して達成した。簡潔には、アッセイツールとしてヒト G P R 1 1 9 受容体の突然変異型（メチオニン 1 がアミノ酸配列 M K T I I A L S Y I F C L V F A D Y K D D D D A で置き換えられ、T 3 2 7 および S 3 2 9 がアラニンに変化している；配列番号 1）を安定に発現する H E K 2 9 3 細胞を、細胞培地 (D M E M、1 0 % 熱失活ウシ胎児血清、5 0 I . U . / m L のペニシリン、5 0  $\mu$  g / m L のストレプトマイシン、1 0 m M の H E P E S、2 0  $\mu$  g / m L の G 4 1 8 硫酸塩)において、5 0 ~ 7 0 % の集密度まで増殖させる。アッセイ当日、G P R 1 1 9 安定 H E K 2 9 3 細胞を、組織培養プレートから取り除き、1 ウェル当たり細胞 1 0 0 0 個を、様々な濃度の試験化合物と共に 3 7 ℥ で 2 0 分間インキュベートする。次に、c A M P 特異的抗体を含有する検出用緩衝液 (5 0 m M の H E P E S、1 0 m M の塩化カルシウム、0 . 3 5 % トリトン X - 1 0 0 、1 m g / m L の B S A) を、すべてのウェルに添加し、暗室中、室温で 1 0 分間静置して、平衡化する。平衡化の後、ユーロピウム標識 c A M P トレーサー複合体を含有する検出用緩衝液を、すべてのウェルに添加し、室温で 1 時間かけて反応させる。1 時間後、結合したユーロピウム標識 c A M P トレーサーを、Perkin Elmer Envision プレートリーダーを使用して測定する。各ウェルで生じた c A M P の量を、標準曲線から導出する。ある範囲の作動薬濃度にわたり (3 0  $\mu$  M ~ 1 0 0 p M の範囲にわたる 1 2 点)、c A M P 値の非線形回帰分析を使用して、E C <sub>50</sub> を決定する。

## 【0103】

本発明の化合物のEC<sub>50</sub>値（直前に述べた通り決定した）を、以下の表に示す。化合物番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【表3】

例番号	EC <sub>50</sub> [nM]						
248	54	249	146	250	45	251	587
252	193	253	435	254	518	255	1547
256	265	257	801				

10

## 【0104】

本発明の一般式Iの化合物（対応するその塩を含む）は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性、特に作動薬活性をモジュレートするそれらの能力を考慮すると、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって影響を受け得るまたは媒介されるすべての疾患または状態を治療するのに理論的に適している。

したがって、本発明は、医薬品としての一般式Iの化合物に関する。

さらに、本発明は、患者、好ましくはヒトにおけるGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態を治療および／または予防するために、本発明の一般式Iの化合物または医薬組成物を使用することに関する。

20

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物のGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法であって、哺乳動物のGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物または医薬組成物を投与するステップを含む、方法に関する。

## 【0105】

Gタンパク質共役受容体GPR119の作動薬によって媒介される疾患および状態は、代謝性疾患または状態を包含する。

一態様によれば、本発明の化合物および医薬組成物は、特に糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）、代謝性アシドーシスまたはケトーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫および高尿酸血症を治療するのに適している。

30

本発明の化合物および医薬組成物はまた、例えば膵ベータ細胞のアポトーシスまたは壞死などのベータ細胞変性を予防するのに適している。本発明の化合物および医薬組成物はまた、膵臓細胞の機能性を改善または修復するのに適しており、膵ベータ細胞の数およびサイズを増大するのにも適している。

## 【0106】

したがって、別の態様によれば、本発明は、患者の代謝性疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、かつ／または該疾患を治療し、特に血糖コントロールおよび／またはベータ細胞機能を改善するのに使用するための、本発明の式Iの化合物および医薬組成物に関する。

40

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、体重過多、肥満、糖尿病合併症および関連する病理的状態の進行を予防、遅延、緩徐し、かつ／またはそれらを治療するのに使用するための、本発明の式Iの化合物および医薬組成物に関する。

さらに、本発明の化合物および医薬組成物は、以下の治療方法の1つまたは複数において使用するのに適している。

- 例えば1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能

50

障害または骨関連疾患（骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症など）などの代謝性疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、またはそれらの疾患を治療する方法、

- 血糖コントロールを改善し、かつ／または空腹時血糖値、食後の血糖値および／もしくはグリコシル化ヘモグロビン H b A 1 c を低減する方法、
- 耐糖能破壊、インスリン抵抗性および／またはメタボリック症候群が 2 型糖尿病に進行するのを予防、遅延、緩徐または逆行させる方法、
- 例えは、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害などの糖尿病合併症の中から選択される状態または疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、またはその状態もしくは疾患を治療する方法、
- 体重を低減し、または体重増加を予防し、または体重減少を援助する方法、
- 脇ベータ細胞の分解を予防もしくは治療し、かつ／または脇ベータ細胞の機能性を改善かつ／もしくは修復し、かつ／または脇インスリン分泌の機能性を修復する方法、
- インスリン感受性を維持かつ／もしくは改善し、かつ／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性を予防もしくは治療する方法。

#### 【0107】

特に、本発明の化合物および医薬組成物は、肥満、糖尿病（1型および2型糖尿病を含む、好ましくは2型糖尿病）および／または糖尿病合併症（例えは、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）の治療に適している。

本発明の化合物は、特に、2型糖尿病を治療するのに最も適している。

1日に適用できる一般式 I の化合物の用量範囲は、通常、患者の体重 1 kg 当たり 0 . 0 0 1 ~ 1 0 m g 、例えは 0 . 0 1 ~ 8 m g である。各投与量単位は、好都合には、0 . 1 ~ 1 0 0 0 m g 、例えは 0 . 5 ~ 5 0 0 m g を含有することができる。

実際の治療有効量または治療投与量は、当然のことながら、患者の年齢および体重、投与経路、ならびに疾患の重症度などの当業者に公知の因子に応じて変わることになる。いずれの場合も、化合物または組成物は、患者の独自の状態に基づいて治療有効量を送達できる投与量および方式で投与されることになる。

本発明の化合物、1種または複数の追加の治療剤との任意の組合せを含む組成物は、経口、経皮、吸入、非経口または舌下経路によって投与することができる。可能な投与方法の中でも、経口または静脈内投与が好ましい。

#### 【0108】

##### 医薬組成物

式 I の化合物を、任意選択により1種または複数のさらなる治療剤と組み合わせて投与するのに適した調製物は、当業者には明らかであり、それには、例えは錠剤、丸剤、カプセル、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液、シロップ、エリキシル剤、サシェ、注射可能な剤形、吸入剤および散剤等が含まれる。経口製剤、特に、例えは錠剤またはカプセルなどの固体形態が好ましい。薬学的に活性な化合物（複数可）の含量は、有利には、組成物全体の 0 . 1 ~ 9 0 重量%、例えは 1 ~ 7 0 重量% の範囲である。

適切な錠剤は、例えは、式 I の1種または複数の化合物を、公知の賦形剤、例えは不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、補助剤、界面活性剤、結合剤および／または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層からなることもできる。所望の調製物に適した特定の賦形剤、担体および／または希釈剤は、当業者にはその専門知識に基づいてよく知られているであろう。好ましいのは、所望の特定の製剤および投与方法に適したものである。本発明の調製物または製剤は、当業者によく知られているそれ自体公知の方法を使用して、例えは、本発明の式 I の少なくとも1種の化合物、またはかかる化合物の薬学的に許容される塩、ならびに1種または複数の賦形剤、担体および／または希釈剤を混合し、または組み合わせることなどによって、調製することができる。

#### 【0109】

##### 併用療法

本発明の化合物はさらに、1種または複数の、好ましくは1種の追加の治療剤と組み合わせることができる。一実施形態によれば、追加の治療剤は、特に、例えは糖尿病、肥満

10

20

30

40

50

、糖尿病性合併症、高血圧、高脂血症などの代謝性疾患または状態に関連する、本明細書で先に記載した疾患または状態の治療に有用な治療剤の群から選択される。かかる組合せに適した追加の治療剤には、特に、例えば前述の徴候の1つについて、1種もしくは複数の活性物質の治療効果を増強し、かつ／または1種もしくは複数の活性物質の投与量を低減することができる治療剤が含まれる。

したがって、本発明の化合物は、抗糖尿病薬、体重過多および／または肥満を治療するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および／またはアテローム性動脈硬化症を治療するための薬剤からなる群から選択される1種または複数の追加の治療剤と組み合わせることができる。

#### 【0110】

抗糖尿病薬は、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素、ナategリニド、レバグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ／ガンマ）作動薬またはモジュレーター、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、DPPIV阻害剤、SGLT2-阻害剤、インスリンおよびインスリン類似体、GLP-1およびGLP-1類似体またはアミリンおよびアミリン類似体、cycloset、11-HSD1阻害剤である。他の適切な組合せパートナーは、タンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害剤、肝臓におけるグルコース生成の調節解除に影響を及ぼす物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼもしくはフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成酵素キナーゼもしくはピルビン酸デヒドロキナーゼのグルカゴン受容体拮抗薬および阻害剤、アルファ2拮抗薬、CCR-2拮抗薬、またはグルコキナーゼ活性化因子などである。例えばHMG-CoA-還元酵素阻害剤、フィブリート系薬剤、ニコチン酸およびその誘導体、PPAR-（アルファ、ガンマまたはアルファ／ガンマ）作動薬またはモジュレーター、PPAR-デルタ作動薬、ACAT阻害剤またはコレステロール吸収阻害剤、例えば胆汁酸結合物質、例えば回腸胆汁酸輸送の阻害剤、MTP阻害剤またはHDL増大化合物、例えばCETP阻害剤またはABC1制御因子などの、1種または複数の脂質低下剤も、組合せパートナーとして適している。

#### 【0111】

体重過多および／または肥満の治療のための治療剤は、例えばカンナビノイド1受容体の拮抗薬、MCH-1受容体拮抗薬、MC4受容体作動薬、NPY5またはNPY2拮抗薬、3-作動薬、レプチンまたはレプチン模倣薬、5HT2c受容体の作動薬である。

高血圧、慢性心不全および／またはアテローム性動脈硬化症の治療のための治療剤は、例えばA-II拮抗薬またはACE阻害剤、ECE阻害剤、利尿剤、-遮断薬、Ca-拮抗薬、中枢性降圧薬、アルファ-2-アドレナリン受容体の拮抗薬、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤等であり、またはその組合せが適している。アンギオテンシンII受容体拮抗薬は、好ましくは、高血圧および糖尿病の合併症の治療または予防のために、しばしばヒドロクロロチアジドなどの利尿剤と組み合わせて使用される。

#### 【0112】

前述の組合せパートナーの投与量は、通常、普通に推奨される最低用量の1/5から、最大で普通に推奨される用量の1/1までである。

好ましくは、任意選択により1種または複数の追加の治療剤と組み合わされる本発明の化合物および／または本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動および／または食事と併せて投与される。

したがって、別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって影響を受け得る、または媒介される疾患または状態、特に本明細書で先および以下に記載される疾患または状態を治療するために、本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の1種または複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の治療有効量の1種または複数の

10

20

30

40

50

追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、該患者のGタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

【0 1 1 3】

本発明の化合物を、追加の治療剤と組み合わせて使用することは、同時にまたは時差を設けて行うことができる。

本発明の化合物および1種または複数の追加の治療剤は、両方が1つの製剤、例えば錠剤もしくはカプセル剤中に一緒に存在してもよいし、2つの同一のもしくは異なる製剤中に、例えばいわゆるキットオブパーツとして別個に存在してもよい。

結果的に別の様では、本発明は、本発明の化合物、ならびに本明細書で先および以下に記載の1種または複数の追加の治療剤を含み、それらを1種または複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

本発明の他の特徴および利点は、例えば本発明の原則を例示する、以下のより詳細な例から明らかとなろう。

【実施例】

【0 1 1 4】

前置き：

通例、調製した化合物について、<sup>1</sup>H - N M R および/または質量スペクトルを得た。R<sub>f</sub>値は、M e r c kシリカゲル60F<sub>254</sub>プレートおよび254nmのUV光を使用して決定する。用語「周囲温度」および「室温」は、交換可能に使用され、約20°の温度を示す。

【0 1 1 5】

生成物の特徴を決定するために用いた分析的なHPLCのパラメーター(TFAはトリフルオロ酢酸を意味し、MeOHはメタノールを意味し、EtOHはエタノールを意味する)：

【表4】

方法:	1			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1100			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH, 0.1% TFA]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.15	95	5	4.0	60
1.70	0	100	4.0	60
2.25	0	100	4.0	60

10

20

30

方法:	2			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters Alliance			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 µm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH, 0.1% TFA]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.20	95	5	4.0	60
1.50	0	100	4.0	60
1.75	0	100	4.0	60
1.85	95	5	4.0	60

10

方法:	3			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters Alliance			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 µm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH, 0.1% TFA]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.20	95	5	4.0	60
1.50	0	100	4.0	60
1.90	0	100	4.0	60
2.00	95	5	4.0	60

20

方法:	4			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	2.2	60.0
0.05	95	5	2.2	60.0
1.40	0	100	2.2	60.0
1.80	0	100	2.9	60.0

30

40

方法:	5			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1100			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.15	95	5	4.0	60
1.70	0	100	4.0	60
2.25	0	100	4.0	60

10

方法:	6			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters 1525			
カラム:	Sunfire C18 4.6 x 30 mm, 2.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH, 0.1% TFA]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.05	95	5	3.0	60
2.05	0	100	3.0	60
2.10	0	100	4.0	60
2.35	0	100	4.0	60

20

方法:	7			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters Alliance			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	4.8	60
1.60	0	100	4.8	60
1.85	0	100	4.8	60
1.90	95	5	4.8	60

30

40

方法:	8			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1100			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% NH <sub>4</sub> OH]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.15	95	5	4.0	60
1.70	0	100	4.0	60
2.25	0	100	4.0	60

10

方法:	9			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% NH <sub>4</sub> OH]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	2.2	60.0
0.05	95	5	2.2	60.0
1.40	0	100	2.2	60.0
1.80	0	100	2.9	60.0

20

方法:	10			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters 1525			
カラム:	Sunfire C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速[ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.05	95	5	3.0	60
2.05	0	100	3.0	60
2.10	0	100	4.5	60
2.40	0	100	4.5	60

30

40

方法:	11			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	XBridge C18, 3.0 x 30 mm, 2.5μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% NH <sub>4</sub> OH]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	2.2	60
0.30	95	5	2.2	60
1.50	0	100	2.2	60
1.55	0	100	2.9	60
1.70	0	100	2.9	60

10

方法:	12			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	Sunfire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速[ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	2.2	60
0.30	95	5	2.2	60
1.50	0	100	2.2	60
1.55	0	100	2.9	60
1.65	0	100	2.9	60

20

方法:	13			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	Sunfire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速[ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	1.8	60
0.25	95	5	1.8	60
1.70	0	100	1.8	60
1.75	0	100	2.5	60
1.90	0	100	2.5	60

30

40

方法:	14			
装置:	Waters ZQ2000 MS、Agilent HP100、バイナリーポンプDAD 210~500nm、Waters 2700 AS			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 50 mm, 3.5μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.032% NH <sub>4</sub> OH]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	1.5	40
2.00	0	100	1.5	40

10

方法:	15			
装置:	DAおよびWaters MS検出器付Agilent 1100			
カラム:	Sunfire C18 4.6x50mm, 3.5μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [CH <sub>3</sub> CN, 0.08% TFA]	流速[ml/分]	温度[° C]
0.00	95	5	1.5	60
2.00	0	100	1.5	60
2.50	0	100	1.5	60
2.60	95	5	1.5	60
0.00	95	5	1.5	60

20

方法:	16			
装置:	Waters ZQ2000 MS, Alliance 2695 PDA2996 2 10~500nm, 2700 AS			
カラム:	Sunfire C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶媒 [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	80	20	2.0	60
1.70	0	100	2.0	60
2.50	0	100	2.0	60
2.60	80	20	2.0	60

30

40

方法:	17			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters Acquity			
カラム:	Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 $\mu\text{m}$			
カラム製造元	Supelco			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [CH <sub>3</sub> CN, 0.08% TFA]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	1.5	60
0.70	1	99	1.5	60
0.80	1	99	1.5	60
0.81	95	5	1.5	60

10

方法:	18			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters Acquity			
カラム:	XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 $\mu\text{m}$			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% NH <sub>4</sub> OH]	%溶媒 [CH <sub>3</sub> CN]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	1.5	60
0.70	0	100	1.5	60
0.80	0	100	1.5	60
0.81	95	5	1.5	60
1.90	95	5	0.2	60
2.00	0	100	0.2	60
3.00	0	100	0.2	60

20

方法:	19			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	Sunfire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 $\mu\text{m}$			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	1.8	60
0.25	95	5	1.8	60
1.70	0	100	1.8	60
1.75	0	100	2.5	60
1.90	0	100	2.5	60

30

40

方法:	20			
カラム:	MAX-RP, 2 x 50 mm			
カラム製造元	Phenomenex Synergi			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.025% TFA]	%溶媒 [CH <sub>3</sub> CN, 0.025% TFA]	流速 [ml/分]	温度[° C]
0.00	95	5	1.0	30
2.50	10	90	1.0	30
3.50	10	90	1.0	30

10

方法:	21			
装置:	Berger/Thar/Waters Multi-gram II 分取SFCシステム、UV検出付			
カラム:	Chiralcel AD-H, 21 x 250 mm, 5 μm			
カラム製造元	Chiral Technologies			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [CO <sub>2</sub> ]	%溶媒 [EtOH + 0.5% N, N-ジメチルエチルアミン]	流速 [ml/分]	温度[° C]
0.00	90	10	65	30
15	90	10	65	30

20

方法:	22			
カラム:	NX C18, 3 x 100 mm, 5 μm			
カラム製造元	Phenomenex Gemini			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.04% NH <sub>4</sub> OH]	%溶媒 [CH <sub>3</sub> CN, 0.04% NH <sub>4</sub> OH]	流速 [ml/分]	温度[° C]
0.00	95	5	2.0	30
5.20	5	95	2.0	30

30

方法:	23			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm			
カラム製造元	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	%溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1% NH <sub>3</sub> ]	%溶媒 [Acetonitrile]	流速[ml/分]	温度 [° C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

40

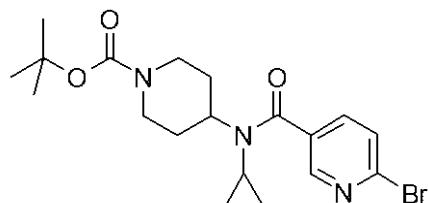
50

## 【0116】

中間体1

4 - [ ( 6 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

## 【化37】



10

2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート ( 2 . 8 0 g ) を、氷浴内で冷却した、N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 5 m L ) 中、6 - ブロモ - ニコチン酸 ( 1 . 8 5 g ) およびトリエチルアミン ( 1 . 2 8 m L ) の混合物に添加する。混合物を 3 0 分間攪拌後、4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル ( 2 . 0 0 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 m L ) 溶液に添加する。得られた混合物を室温で終夜攪拌する。水および酢酸エチルを添加し、有機相を分離し、水、1 N の NaOH 水溶液、およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させる。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をジイソプロピルエーテルと共に粉碎して、表題化合物を得る。LC ( 方法 1 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 5 9 分；質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m / z = 4 2 4 [ M + H ]<sup>+</sup>。

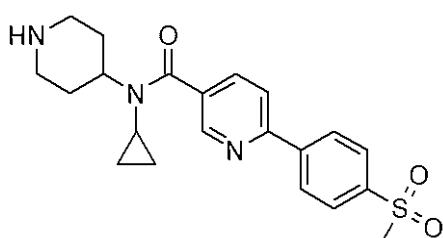
20

## 【0117】

中間体2

N - シクロプロピル - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - N - ピペリジン - 4 - イル - ニコチニアミド

## 【化38】



30

ジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸での処理により、表題化合物を、4 - { シクロプロピル - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - ピリジン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルから調製する。LC ( 方法 2 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 7 0 分；質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m / z = 4 0 0 [ M + H ]<sup>+</sup>。

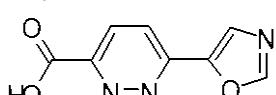
## 【0118】

中間体3

6 - オキサゾール - 5 - イル - ピリダジン - 3 - カルボン酸

40

## 【化39】



1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) および水 ( 1 m L ) 中、6 - クロロ - ピリダジン - 3 - カルボン酸 ( 3 5 0 m g ) 、 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボラン - 2 - イル ) - 2 - トリイソプロピルシラニル - オキサゾール ( 1 . 0 0 g ) 、 PdCl<sub>2</sub> [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - フェロセン ] \* C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 複合体 ( 2 0 0 m g ) 、および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 M ; 3 . 0 m L ) の混合物を、アルゴン大気下、8 0 で終夜攪拌する。室温まで冷却後、反応混合物を塩酸 ( 4 N ; 3 m L )

50

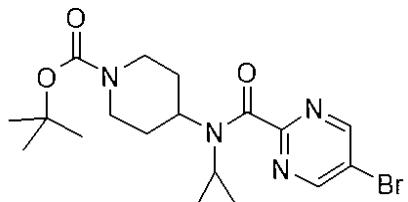
で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をテトラヒドロフランに溶解し、塩酸(4N; 4mL)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび水と混合する。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をジエチルエーテルと共に粉碎し、濾別し、乾燥させることによって、表題生成物を得る。LC(方法2):  $t_R = 0.45$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 192 [M + H]^+$ 。

## 【0119】

## 中間体4

4 - [(5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - プチルエステル 10

## 【化40】



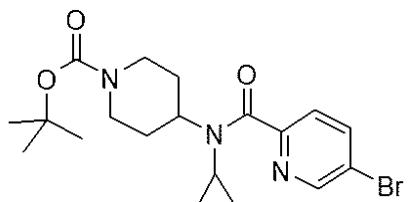
表題化合物を、中間体1に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - プチルエステルおよび5 - ブロモ - 20 ピリミジン - 2 - カルボン酸から調製する。LC(方法5):  $t_R = 1.59$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 425 [M + H]^+$ 。

## 【0120】

## 中間体5

4 - [(5 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - プチルエステル

## 【化41】



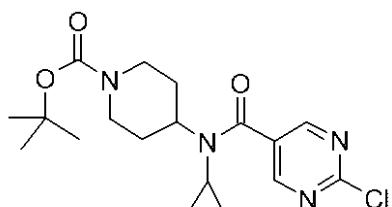
表題化合物を、中間体1に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - プチルエステルおよび5 - ブロモ - 20 ピリジン - 2 - カルボン酸から調製する。LC(方法5):  $t_R = 1.66$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 424 [M + H]^+$ 。

## 【0121】

## 中間体6

4 - [(2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - プチルエステル 40

## 【化42】



テトラヒドロフラン(10mL)中、2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2.0g)、クロロ - N, N, N', N' - テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロ

20

30

30

40

50

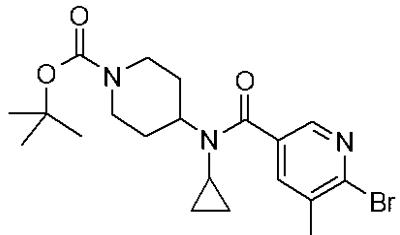
ホスフェート(4.12 g)およびエチルジイソプロピルアミン(6.4 mL)の混合物を、室温で45分間攪拌する。テトラヒドロフラン(5 mL)中、4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.9 g)を添加し、攪拌を1時間継続する。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLCで精製して(C18 RPSunfire、H<sub>2</sub>O / MeOH + 0.1% TFA)、所望の生成物を得る。LC(方法6) : t<sub>R</sub> = 1.89分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 381 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0122】

## 中間体7

4-[ (6-ブロモ-5-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化43】



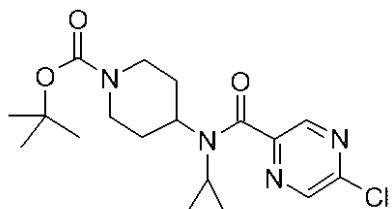
表題化合物を、中間体6に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび6-ブロモ-5-メチル-ニコチン酸から調製する。LC(方法4) : t<sub>R</sub> = 1.24分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 438 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0123】

## 中間体8

4-[ (5-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化44】



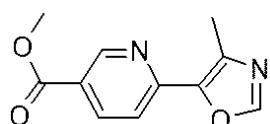
触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを、ジクロロメタン中、4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(733 mg)およびエチルジイソプロピルアミン(1.33 mL)の混合物に添加する。ジクロロメタン中、5-クロロ-ピラジン-2-塩化カルボニル(540 mg)を室温で滴加し、得られた混合物を2時間攪拌する。ジクロロメタンおよび水を添加し、有機相を分離し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて(シリカヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1 1 : 2)、表題化合物を得る。LC(方法4) : t<sub>R</sub> = 1.21分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 381 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0124】

## 中間体9

6-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-ニコチン酸メチルエ斯特ル

## 【化45】



10

20

30

40

50

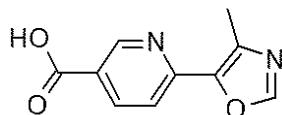
メタノール(15mL)中、6-ホルミル-ニコチン酸メチルエステル(500mg)、1-(1-イソシアノ-エタンスルホニル)-4-メチル-ベンゼン(635mg)、および炭酸カリウム(550mg)の混合物を3時間加熱還流させる。反応混合物を水の中に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出する。合わせた抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物を得る。LC(方法5): t<sub>R</sub> = 1.35分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 219 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0125】

中間体10

6-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-ニコチン酸

## 【化46】



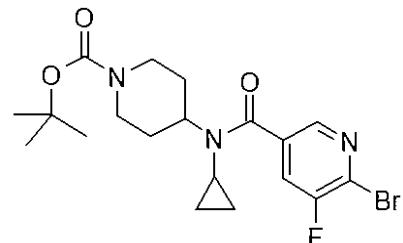
6-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-ニコチン酸メチルエステルを、メタノール中、NaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法5): t<sub>R</sub> = 1.11分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 205 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0126】

中間体11

4-[6-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボニル]-シクロプロピルアミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化47】



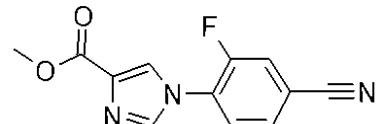
表題化合物を、中間体6に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび6-ブロモ-5-フルオロ-ニコチン酸から調製する。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 1.25分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 442 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0127】

中間体12

1-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

## 【化48】



N-メチル-2-ピロリジノン(4mL)中、3,4-ジフルオロベンゾニトリル(193mg)、1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(160mg)、および炭酸カリウム(150mg)の混合物を、マイクロ波オーブン内で、150℃に30分間加熱する。室温まで冷却後、反応混合物を水および酢酸エチルで希釈する。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をt-ブチルメチルエーテルと共に粉碎し、濾別し、乾燥させて、表題化合物を得る。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 0.78分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 246 [M + H]<sup>+</sup>。

10

20

30

40

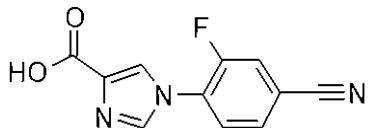
50

## 【0128】

中間体13

1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

## 【化49】



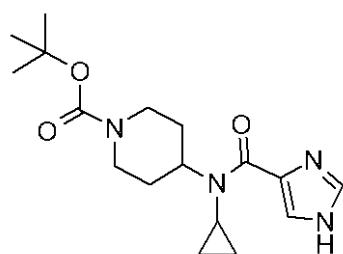
1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸  
メチルエステルを、テトラヒドロフランおよびメタノールの混合物中、NaOH水溶液で  
処理することによって、表題化合物を調製する。 10

## 【0129】

中間体14

4 - [シクロプロピル - (1H - イミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化50】



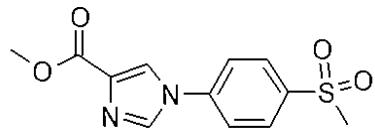
表題化合物を、中間体1に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよびイミダゾール - 4 - カルボン酸から調製する。LC(方法4) :  $t_R = 0.93$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 335 [M + H]<sup>+</sup>。 20

## 【0130】

中間体15

1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエ斯特ル

## 【化51】



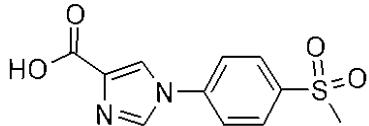
表題化合物を、中間体12に対して記載した手順に類似の手順に従って、1 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - ベンゼンおよびイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエ斯特ルから調製する。粗生成物をさらなる精製なしで使用する。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 281 [M + H]<sup>+</sup>。 40

## 【0131】

中間体16

1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

## 【化52】



1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエ斯特ル

50

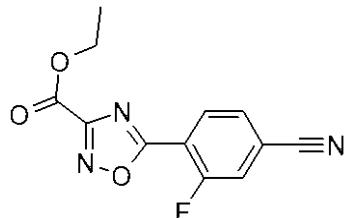
ルエステルを、メタノール中、NaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。粗生成物をさらなる精製なしで使用する。

【0132】

中間体17

5-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【化53】



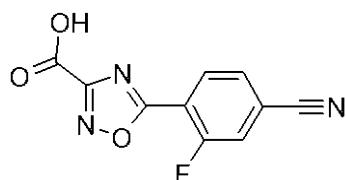
アミノ-ヒドロキシイミノ-酢酸エチルエステル(350mg)を、ジクロロメタン(3mL)中、4-シアノ-2-フルオロベンゾイルクロリド(450mg)および2,6-ジメチルピリジン(dimethylpyridine)(1mL)の混合物に添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で希釈し、有機相を分離し、1Nの塩酸、水、およびブライントで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物を170℃に2時間加熱して、閉環を完了させる。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して(シクロヘキサン/酢酸エチル65:35)、表題化合物を得る。LC(方法7): t<sub>R</sub> = 1.08分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 262 [M + H]<sup>+</sup>。

【0133】

中間体18

5-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸

【化54】



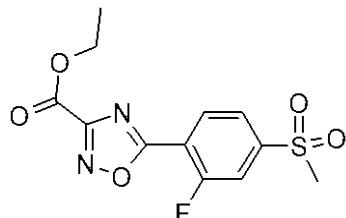
5-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフランおよびメタノールの混合物中、1MのLiOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法7): t<sub>R</sub> = 0.69分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 234 [M + H]<sup>+</sup>。

【0134】

中間体19

5-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【化55】



表題化合物を、中間体17に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-フルオロ-4-メタンスルホニルベンゾイルクロリドおよびアミノ-ヒドロキシイミノ-酢酸エ

10

20

30

40

50

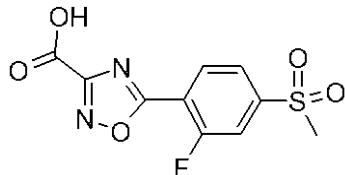
チルエステルから調製する。LC(方法7) :  $t_R = 0.97$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 315 [M + H]<sup>+</sup>。

【0135】

中間体20

5-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸

【化56】



10

5-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのLiOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法7) :  $t_R = 0.57$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 287 [M + H]<sup>+</sup>。

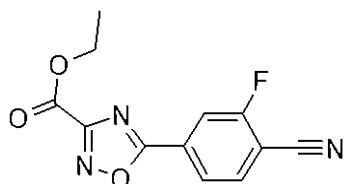
【0136】

中間体21

5-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルエステル

20

【化57】



表題化合物を、中間体17に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-シアノ-3-フルオロベンゾイルクロリドおよびアミノ-ヒドロキシイミノ-酢酸エチルエステルから調製する。還流下、酢酸およびエタノール中の加熱により、閉環を達成する。LC(方法4) :  $t_R = 1.02$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 262 [M + H]<sup>+</sup>。

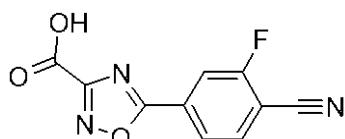
30

【0137】

中間体22

5-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸

【化58】



40

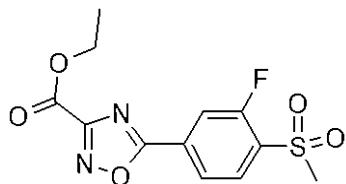
5-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのLiOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法4) :  $t_R = 0.68$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 234 [M + H]<sup>+</sup>。

【0138】

中間体23

5-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルエステル

## 【化 5 9】



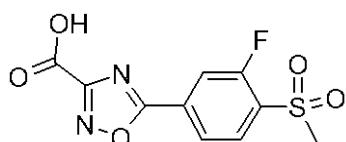
表題化合物を、中間体 17 に対して記載した手順に類似の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - ベンゾイルクロリドおよびアミノ - ヒドロキシイミノ - 酢酸エチルエステルから調製する。還流下、酢酸およびエタノール中での加熱により、閉環を達成する。LC (方法 5) :  $t_R = 1.27$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 315 [M + H]<sup>+</sup>。  
10

## 【0139】

## 中間体 24

5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸

## 【化 6 0】



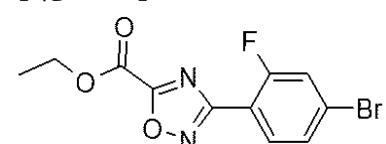
5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1 M の LiOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法 5) :  $t_R = 0.72$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 287 [M + H]<sup>+</sup>。  
20

## 【0140】

## 中間体 25

3 - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

## 【化 6 1】



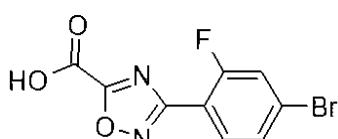
塩化工チルオキサリル (165 μL) を、ジクロロメタン (4 mL) 中、4 - プロモ - 2 - フルオロ - N - ヒドロキシ - ベンズアミジン (330 mg) および 2, 6 - ジメチルピリジン (dimethyl pyridine) (1 mL) の混合物に添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 : 3)、表題化合物を得る。LC (方法 5) :  $t_R = 1.60$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 315 [M + H]<sup>+</sup>。  
30

## 【0141】

## 中間体 26

3 - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸

## 【化 6 2】



3 - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸  
40

10

20

30

40

50

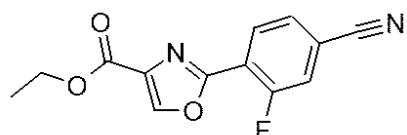
-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフランおよび水の混合物中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法5) :  $t_R = 1.30$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 285 [M - H]<sup>+</sup>。

【0142】

中間体27

2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化63】



10

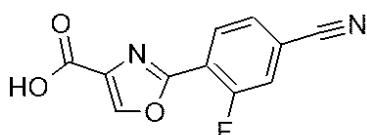
1,4-ジオキサン(10mL)中、2-クロロ-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル(250mg)、4-シアノ-2-フルオロフェニルボロン酸(277mg)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(115mg)、およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2M; 1.84mL)の混合物を、マイクロ波オーブン内で、アルゴン大気下、150℃に加熱する。反応混合物を減圧下で濃縮する。残留物をメタノール中で2日間攪拌し、濾別し、乾燥させて、表題生成物を得る。LC(方法8) :  $t_R = 1.41$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 261 [M + H]<sup>+</sup>。

【0143】

中間体28

2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸

【化64】



20

2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.42$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 231 [M - H]<sup>+</sup>。

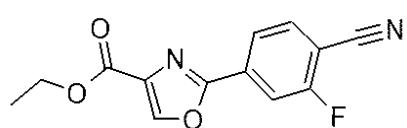
30

【0144】

中間体29

2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化65】



40

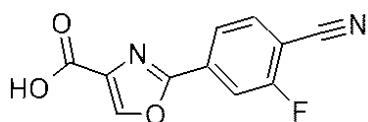
表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルおよび4-シアノ-3-フルオロフェニルボロン酸から調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.41$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 261 [M + H]<sup>+</sup>。

【0145】

中間体30

2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸

## 【化66】



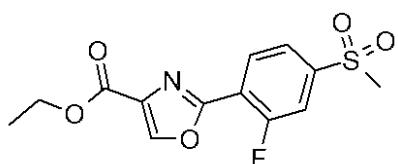
2-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法8)： $t_R = 1.19$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 231$  [M-H]<sup>+</sup>。

## 【0146】

中間体31

2-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル

## 【化67】



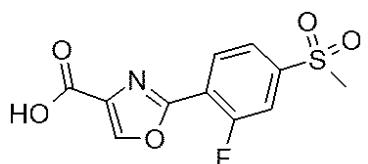
表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルおよび2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルボロン酸から調製する。LC(方法8)： $t_R = 1.30$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 314$  [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0147】

中間体32

2-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸

## 【化68】



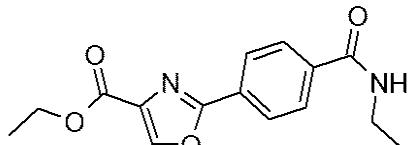
2-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法8)： $t_R = 0.80$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 284$  [M-H]<sup>+</sup>。

## 【0148】

中間体33

2-(4-エチルカルバモイル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル

## 【化69】



表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルおよび4-(エチルカルバモイル)フェニルボロン酸から調製する。LC(方法8)： $t_R = 1.36$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)

10

20

30

40

50

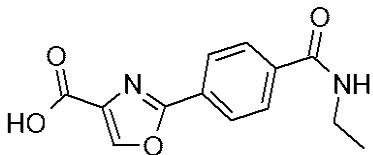
) : m / z = 289 [M + H]<sup>+</sup>。

【0149】

中間体34

2-(4-エチルカルバモイル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸

【化70】



10

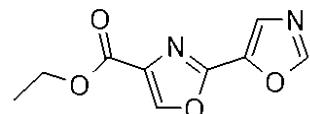
2-(4-エチルカルバモイル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法9) : t<sub>R</sub> = 0.37分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 259 [M - H]<sup>+</sup>。

【0150】

中間体35

[2,5']ビオキサゾリル-4-カルボン酸エチルエステル

【化71】



20

N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中、2-クロロ-4-オキサゾールカルボン酸エチルエ斯特ル(200mg)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾール(596mg)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2M; 1.49mL)の混合物を、アルゴンで10分間スパージした後、PdCl<sub>2</sub>[1,1']-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]<sup>\*</sup>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>複合体(93mg)を添加する。反応混合物を、アルゴン大気下、80で終夜攪拌する。室温まで冷却後、水および酢酸エチルを添加し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて(シクロヘキサン/酢酸エチル6:4 3:7)、表題化合物を得る。LC(方法8) : t<sub>R</sub> = 1.09分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 209 [M + H]<sup>+</sup>。

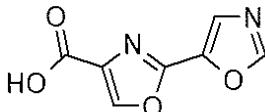
30

【0151】

中間体36

[2,5']ビオキサゾリル-4-カルボン酸

【化72】



40

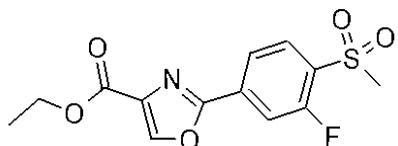
[2,5']ビオキサゾリル-4-カルボン酸エチルエ斯特ルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法8) : t<sub>R</sub> = 0.10分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 181 [M + H]<sup>+</sup>。

【0152】

中間体37

2-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエ斯特ル

## 【化73】



表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルおよび3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルボロン酸から調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.29$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 314 [M + H]<sup>+</sup>。

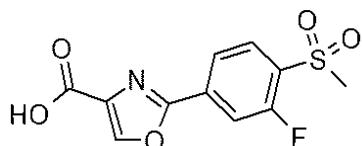
10

## 【0153】

## 中間体38

2-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸

## 【化74】



20

2-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法8) :  $t_R = 0.83$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 284 [M - H]<sup>-</sup>。

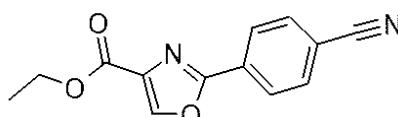
20

## 【0154】

## 中間体39

2-(4-シアノ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル

## 【化75】



30

表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルおよび4-シアノフェニルボロン酸から調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.01$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 243 [M + H]<sup>+</sup>。

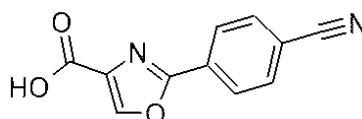
30

## 【0155】

## 中間体40

2-(4-シアノ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸

## 【化76】



40

2-(4-シアノ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.09$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 213 [M - H]<sup>-</sup>。

40

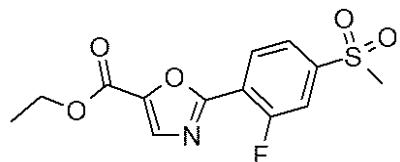
## 【0156】

## 中間体41

50

2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン  
酸エチルエステル

【化 7 7】



表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステルおよび2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルボロン酸から調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.34$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 314 [M + H]<sup>+</sup>。

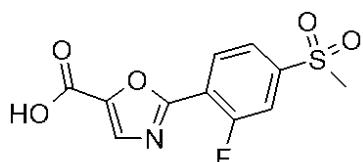
10

[ 0 1 5 7 ]

中間体 4 2

2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸

【化 7-8】



2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 0.32$  分；質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) ; m/z = 284 [M - H]<sup>-</sup>。

20

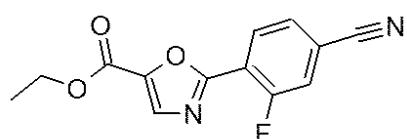
[ 0 1 5 8 ]

中間体 4 3

2 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエヌテル

2

【化 7 9】



表題化合物を、中間体 27 に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステルおよび4-シアノ-2-フルオロ-フェニルボロン酸から調製する。LC(方法9) :  $t_R = 1.05$  分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 261 [M + H]<sup>+</sup>。

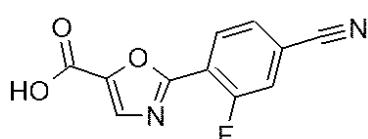
40

【 0 1 5 9 】

中間体 4 4

2 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸

【化 8 0】



2-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 233 [M + H]<sup>+</sup>。

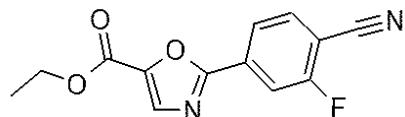
50

## 【0160】

中間体45

2-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエス

## 【化81】



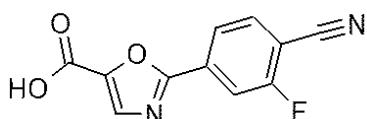
表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエスティルおよび4-シアノ-3-フルオロ-フェニルボロン酸から調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.54$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 261 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0161】

中間体46

2-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸

## 【化82】



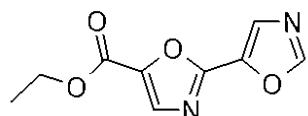
2-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエスティルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.13$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>) : m/z = 231 [M - H]<sup>-</sup>。

## 【0162】

中間体47

[2,5']ビオキサゾリル-5-カルボン酸エチルエスティル

## 【化83】

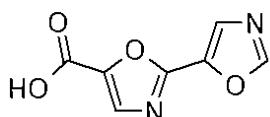


表題化合物を、中間体36に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエスティルおよび5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾールから調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.16$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 209 [M + H]<sup>+</sup>。

中間体48

[2,5']ビオキサゾリル-5-カルボン酸

## 【化84】



[2,5']ビオキサゾリル-4-カルボン酸エチルエスティルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>) : m/z = 179 [M - H]<sup>-</sup>。

## 【0163】

中間体49

10

20

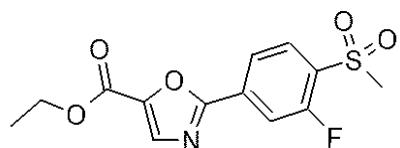
30

40

50

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

【化 8 5】



表題化合物を、中間体 27 に対して記載した手順に類似の手順に従って、2 - クロロ - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルおよび 3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルボロン酸から調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 1.37$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 314 [M + H]<sup>+</sup>。

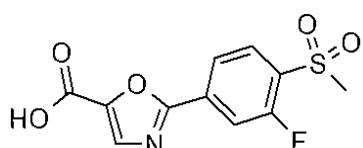
10

【0164】

中間体 5 0

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸

【化 8 6】



20

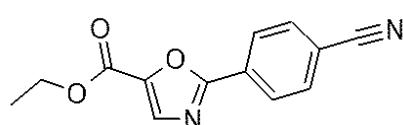
2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 0.88$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 286 [M + H]<sup>+</sup>。

【0165】

中間体 5 1

2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

【化 8 7】



30

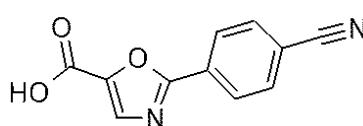
表題化合物を、中間体 27 に対して記載した手順に類似の手順に従って、2 - クロロ - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルおよび 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 1.49$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 243 [M + H]<sup>+</sup>。

【0166】

中間体 5 2

2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸

【化 8 8】



40

2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 1.01$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 213 [M - H]<sup>-</sup>。

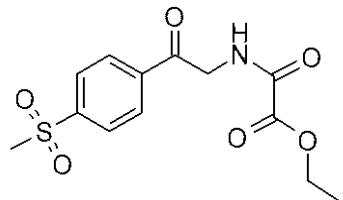
50

## 【0167】

中間体53

N - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - 2 - オキソ - エチル ] - オキサミド酸  
エチルエステル

## 【化89】



10

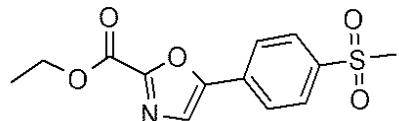
クロロ - オキソ - 酢酸エチルエステル ( 805 μL ) を、ジクロロメタン ( 10 mL ) 中、2 - アミノ - 1 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - エタノン塩酸塩 ( 1.80 g ) およびトリエチルアミン ( 2.01 mL ) の混合物に、アルゴン大気下、0°で滴加する。反応混合物を0°で2.5時間攪拌する。水を添加し、水相を分離し、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけて ( ジクロロメタン / メタノール 99 : 1 : 95 : 5 ) 、表題化合物を得る。LC ( 方法8 ) : t<sub>R</sub> = 0.99分；質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m/z = 314 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【0168】

中間体54

5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

## 【化90】



20

N - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - 2 - オキソ - エチル ] - オキサミド酸エチルエステル ( 320 mg ) および POC1<sub>3</sub> ( 975 μL ) の混合物を、還流下で11時間攪拌する。室温まで冷却後、混合物を氷水に注入し、1時間攪拌する。ジクロロメタンを添加し、水相を分離し、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて ( ジクロロメタン / メタノール 99 : 1 : 90 : 10 ) 、表題化合物を得る。LC ( 方法8 ) : t<sub>R</sub> = 1.26分；質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m/z = 296 [ M + H ]<sup>+</sup>。

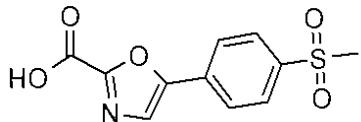
30

## 【0169】

中間体55

5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 2 - カルボン酸

## 【化91】



40

5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - オキサゾール - 2 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。質量スペクトル ( ESI<sup>-</sup> ) : m/z = 266 [ M - H ]<sup>-</sup>。

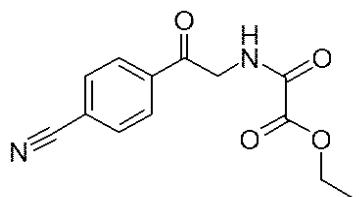
## 【0170】

中間体56

N - [ 2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - 2 - オキソ - エチル ] - オキサミド酸エチルエステル

50

## 【化92】



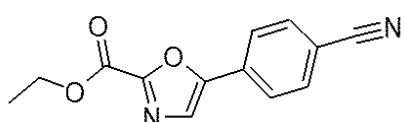
表題化合物を、中間体53に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-(2-アミノ-アセチル)-ベンゾニトリル塩酸塩およびクロロ-オキソ-酢酸エチルエステルから調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.13$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 261 [M + H]<sup>+</sup>。  
10

## 【0171】

## 中間体57

5-(4-シアノ-フェニル)-オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル

## 【化93】



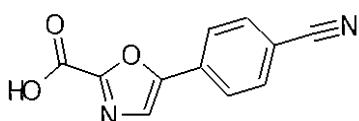
表題化合物を、中間体54に対して記載した手順に類似の手順に従って、N-[2-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-オキサミド酸エチルエステルから調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.42$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 243 [M + H]<sup>+</sup>。  
20

## 【0172】

## 中間体58

5-(4-シアノ-フェニル)-オキサゾール-2-カルボン酸

## 【化94】



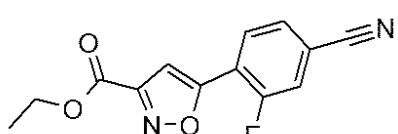
5-(4-シアノ-フェニル)-オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法8) :  $t_R = 0.89$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 215 [M + H]<sup>+</sup>。  
30

## 【0173】

## 中間体59

5-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

## 【化95】

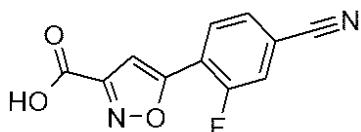


表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、5-クロロ-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステルおよび4-シアノ-2-フルオロ-フェニルボロン酸から調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.09$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 261 [M + H]<sup>+</sup>。  
40

## 【0174】

## 中間体60

5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸  
【化 9 6】



5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法 9) :  $t_R = 0.35$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 233 [M + H]<sup>+</sup>。

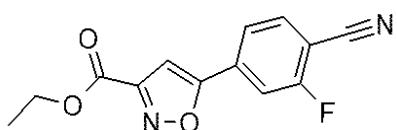
10

【0175】

中間体 6 1

5 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

【化 9 7】



表題化合物を、中間体 27 に対して記載した手順に類似の手順に従って、5 - クロロ - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルおよび 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニルボロン酸から調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 1.09$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 261 [M + H]<sup>+</sup>。

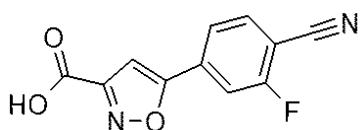
20

【0176】

中間体 6 2

5 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸

【化 9 8】



30

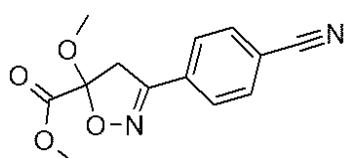
5 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法 9) :  $t_R = 0.40$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 233 [M + H]<sup>+</sup>。

【0177】

中間体 6 3

3 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - 5 - メトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - イソキサゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

【化 9 9】



40

トリエチルアミン (288 μL) を、ジクロロメタン (2 mL) 中、4 - シアノ - N - ヒドロキシ - ベンゼンカルボキシミドイルクロリド (150 mg) および 2 - メトキシ - アクリル酸メチルエ斯特ル (116 mg) の混合物に、アルゴン大気下で滴加する。反応混合物を室温で終夜攪拌する。水を添加し、水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。合せた有機相をブライインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシ

50

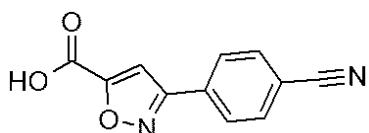
リカゲルクロマトグラフィーにかけて（シクロヘキサン／酢酸エチル 80 : 20 50 : 50）、表題化合物を得る。LC（方法9）： $t_R = 0.92$ 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 261$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0178】

中間体64

3-(4-シアノフェニル)-イソキサゾール-5-カルボン酸

## 【化100】



10

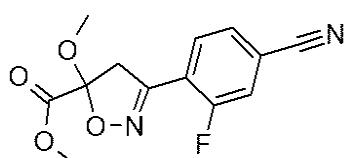
3-(4-シアノフェニル)-5-メトキシ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-カルボン酸メチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC（方法9）： $t_R = 0.27$ 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 213$  [M - H]<sup>-</sup>。

## 【0179】

中間体65

3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-5-メトキシ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル

## 【化101】



20

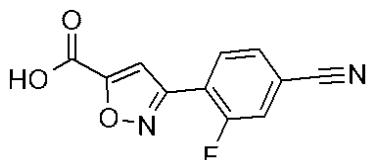
表題化合物を、中間体63に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-シアノ-2-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンゼンカルボキシミドイルクロリドおよび2-メトキシ-アクリル酸メチルエステル酸から調製する。LC（方法9）： $t_R = 0.93$ 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 279$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0180】

中間体66

3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボン酸

## 【化102】



30

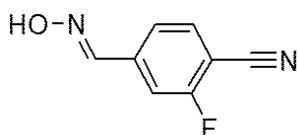
3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-5-メトキシ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-カルボン酸メチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC（方法9）： $t_R = 0.32$ 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 231$  [M - H]<sup>-</sup>。

## 【0181】

中間体67

2-フルオロ-4-(ヒドロキシイミノメチル)-ベンゾニトリル

## 【化103】



40

50

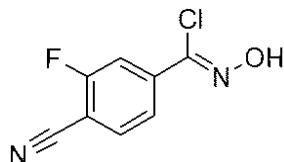
硫酸ヒドロキシルアミン (319 mg) を、メタノール (3 mL) 中、2-フルオロ-4-ホルミル-ベンゾニトリル (500 mg) に添加し、反応混合物を70℃で1.5時間攪拌する。室温まで冷却後、水を添加し (3 mL)、混合物を氷浴内で冷却する。沈殿物を濾別し、氷冷したメタノール / 水 (2 : 1) 混合物 (7.5 mL) および氷冷水 (9 mL) で洗浄し、乾燥器内で乾燥させて、表題化合物を得る。LC (方法9) :  $t_R = 0.58$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 163 [M - H]<sup>+</sup>。

## 【0182】

中間体68

4-シアノ-3-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンゼンカルボキシミドイルクロリド

## 【化104】



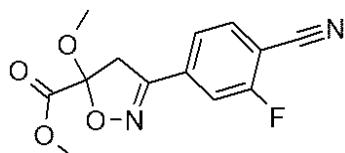
N-クロロスクシンイミド (358 mg) を、N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中、2-フルオロ-4-(ヒドロキシイミノ-メチル)-ベンゾニトリル (367 mg) に室温で添加し、反応混合物を終夜攪拌する。溶媒を蒸発させ、激しく攪拌しながら水 (4 mL) を添加する。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥器内で乾燥させて、表題化合物を得る。LC (方法9) :  $t_R = 0.70$  分。

## 【0183】

中間体69

3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-5-メトキシ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル

## 【化105】



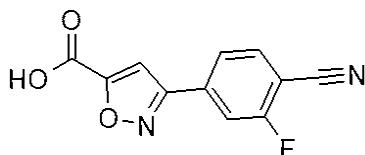
表題化合物を、中間体63に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-シアノ-3-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンゼンカルボキシミドイルクロリドおよび2-メトキシ-アクリル酸メチルエステル酸から調製する。LC (方法9) :  $t_R = 0.96$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 279 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0184】

中間体70

3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボン酸

## 【化106】



3-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-5-メトキシ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-カルボン酸メチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法9) :  $t_R = 0.40$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 231 [M - H]<sup>+</sup>。

## 【0185】

中間体71

5-(4-シアノ-フェニル)-4-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエ

10

20

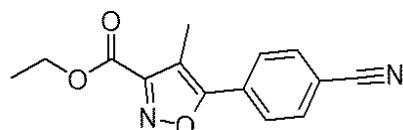
30

40

50

ステル

【化107】



表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、5-ブロモ-4-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステルおよび4-シアノ-フェニルボロン酸から調製する。LC(方法9) :  $t_R = 1.11$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 257 [M + H]<sup>+</sup>。

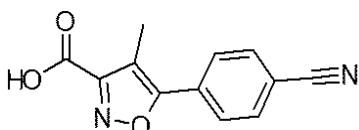
10

【0186】

中間体72

5-(4-シアノ-フェニル)-4-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸

【化108】



5-(4-シアノ-フェニル)-4-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法9) :  $t_R = 0.41$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 229 [M + H]<sup>+</sup>。

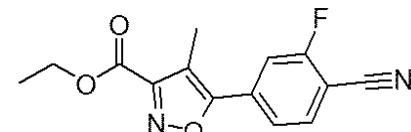
20

【0187】

中間体73

5-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエ斯特ル

【化109】



30

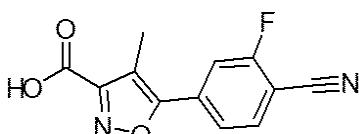
表題化合物を、中間体27に対して記載した手順に類似の手順に従って、5-ブロモ-4-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエ斯特ルおよび4-シアノ-3-フルオロ-フェニルボロン酸から調製する。LC(方法9) :  $t_R = 1.14$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 275 [M + H]<sup>+</sup>。

【0188】

中間体74

5-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸

【化110】



40

5-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエ斯特ルを、テトラヒドロフラン中1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法9) :  $t_R = 0.47$ 分；質量スペクトル(ESI) : m/z = 246 [M]<sup>+</sup>。

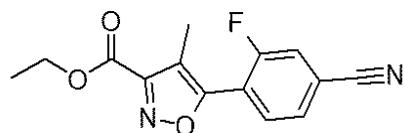
【0189】

中間体75

50

5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

【化 111】



表題化合物を、中間体 27 に対して記載した手順に類似の手順に従って、5 - ブロモ - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルおよび 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニルボロン酸から調製する。LC (方法 9) :  $t_R = 1.13$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 275 [M + H]<sup>+</sup>。

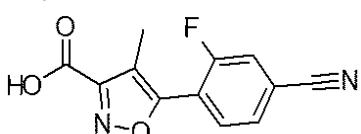
10

【0190】

中間体 76

5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸

【化 112】



20

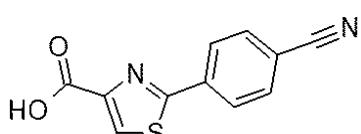
5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法 9) :  $t_R = 1.08$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 247 [M + H]<sup>+</sup>。

【0191】

中間体 77

2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボン酸

【化 113】



30

2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボン酸 t e r t - プチルエステルを、ジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法 9) :  $t_R = 0.44$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 231 [M + H]<sup>+</sup>。

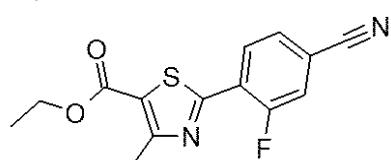
【0192】

中間体 78

2 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

40

【化 114】



表題化合物を、中間体 27 に対して記載した手順に類似の手順に従って、2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルおよび 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニルボロン酸から調製する。LC (方法 9) :  $t_R = 1.29$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 291 [M + H]<sup>+</sup>。

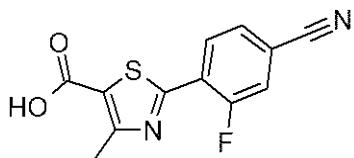
50

## 【0193】

中間体79

2 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸

## 【化115】



10

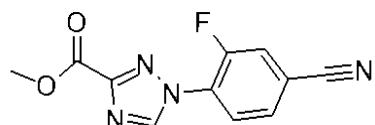
2 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルを、テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 261 [M - H]<sup>+</sup>。

## 【0194】

中間体80

1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル

## 【化116】



20

表題化合物を、中間体12に対して記載した手順に類似の手順に従って、1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルおよび3, 4 -ジフルオロ - ベンゾニトリルから調製する。LC(方法9) : t<sub>R</sub> = 0.74分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 247 [M + H]<sup>+</sup>。

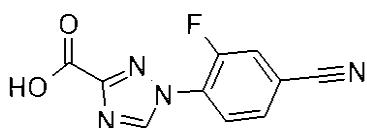
## 【0195】

中間体81

1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸

30

## 【化117】



テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液を用いて、1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルで表題化合物を調製する。(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 233 [M + H]<sup>+</sup>。

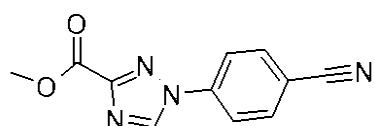
## 【0196】

中間体82

1 - (4 - シアノ - フェニル) - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル

40

## 【化118】



表題化合物を、中間体12に対して記載した手順に類似の手順に従って、1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルおよび4 - フルオロ - ベンゾニト

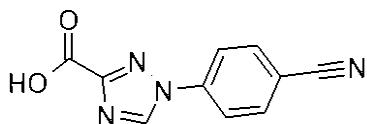
50

リルから調製する。質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 2 9 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 1 9 7 】

中間体 8 3

1 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボン酸  
【 化 1 1 9 】



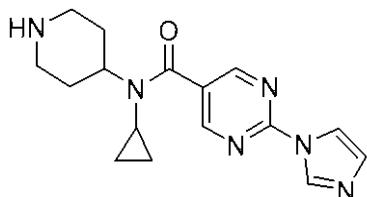
テトラヒドロフラン中、1MのNaOH水溶液を用いて、1 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステルで表題化合物を調製する。L C ( 方法 8 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 1 9 分 ; ( E S I <sup>+</sup> ) ; m / z = 2 1 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 1 9 8 】

中間体 8 4

2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド

【 化 1 2 0 】



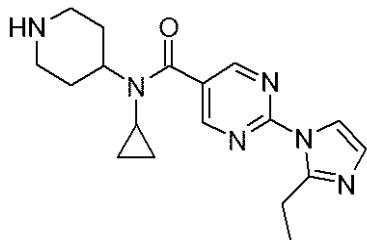
ジクロロメタン ( 5 mL ) 中、4 - [ シクロプロピル - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 2 . 1 g ) に、総量 1 1 mL のジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 ( 1 : 1 ) を添加する。混合物を室温で 2 日間攪拌する。減圧下で濃縮後、残留物をジエチルエーテルと共に粉碎して、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得る。L C ( 方法 1 0 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 6 8 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 3 1 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 1 9 9 】

中間体 8 5

2 - ( 2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド

【 化 1 2 1 】



N - メチル - 2 - ピロリジノン ( 1 0 mL ) 中、4 - [ ( 2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 3 . 0 g ) 、 2 - エチルイミダゾール ( 0 . 7 3 g ) およびエチルジイソプロピルアミン ( 2 . 0 mL ) の混合物を、80 °で 1 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を H P L C で精製して ( C 1 8 R P Sunfire, H<sub>2</sub>O / M e O H + 0 . 1 % T F A ) 、 B O C 保護した中間体を得る。中間体をジクロロメタンに溶解し、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 ( 1 : 1 、 5 % H<sub>2</sub>O ) を添加し、混合物を室温で 5 時間攪拌する。減圧下で濃縮後、残留物をジエチルエーテルと共に粉碎して、トリフル

10

20

30

40

50

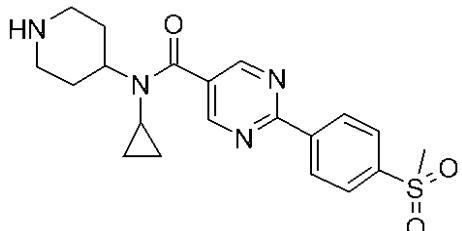
オロ酢酸塩として表題化合物を得る。L C (方法10) :  $t_R = 1.56$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 341 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0200】

中間体86

2-(4-メタンスルホニルフェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ペペリジン-4-イル-アミド

## 【化122】



10

4-{シクロプロピル-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ}-ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(例247)を出発物質として使用して、表題化合物を、2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ペペリジン-4-イル-アミド(中間体84)と同じように調製した。L C (方法10) :  $t_R = 1.20$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 401 [M + H]<sup>+</sup>。

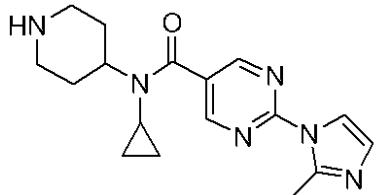
20

## 【0201】

中間体87

2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ペペリジン-4-イル-アミド

## 【化123】



30

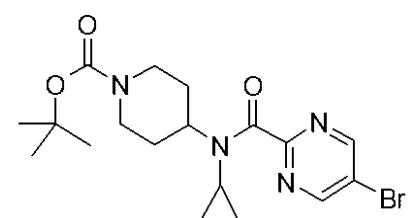
2-メチル-イミダゾールを出発物質として使用して、表題化合物を、2-(2-エチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ペペリジン-4-イル-アミド(中間体85)と同じように調製した。L C (方法10) :  $t_R = 0.56$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 327 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0202】

中間体88

4-[5-ブロモ-ピリミジン-2-カルボニル]-シクロプロピル-アミノ]-ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化124】



40

5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸を出発物質として使用して、表題化合物を、4-[5-(2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(中間体6)と同じように調製した。L C (方法11) :  $t_R = 1.22$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 425 [M +

50

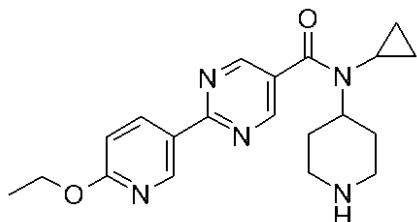
H ]<sup>+</sup>。

【 0 2 0 3 】

中間体 8 9

2 - ( 6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド

【 化 1 2 5 】



10

20

30

40

アルゴン大気下で、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 M、1.0 mL)およびビス(トリフェニルホスフィン) - 塩化パラジウム(I I)(22 mg)水溶液を、1,4-ジオキサン(20 mL)およびメタノール(10 mL)中、2-エトキシ-5-ピリジンボロン酸(0.35 g)および4-[ (2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.4 g)の混合物に添加する。混合物を80 °Cで12時間攪拌し、減圧下で濃縮する。残留物に、ジクロロメタンおよび水を添加する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。合わせた抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮し、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸(1:1 + 5% H<sub>2</sub>O)で処理する。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、HPLCで精製して(C18 RP Sunfire、MeOH/H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA)、トリフルオロ酢酸塩として、所望の生成物を得る。LC(方法12): t<sub>R</sub> = 0.99分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 368 [M + H]<sup>+</sup>。

【 0 2 0 4 】

以下の表1の化合物を、中間体8 9と同じように調製する。使用する出発物質は、「E 1」および「E 2」という見出しの欄に示すものである:

【表5】

表1:

中間体	構造	E 1	E 2	ESI-MS [m/z]	HPLC t <sub>R</sub> [分] (方法)
90		Int. 6		362 [M+H] <sup>+</sup>	0.85 (12)
91		Int. 6		366 [M+H] <sup>+</sup>	0.97 (12)

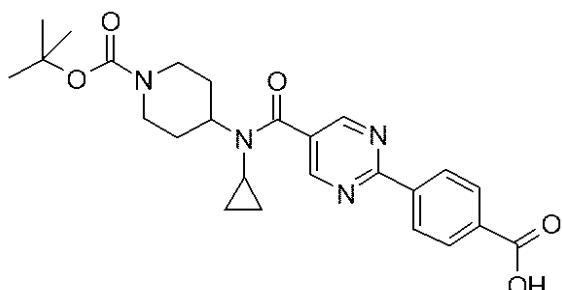
【 0 2 0 5 】

中間体 9 2

50

4 - { [ 2 - ( 4 - カルボキシ - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

## 【化 126】



10

アルゴン大気下で、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 M、4.0 mL) およびビス(トリフェニルホスフィン) - 塩化パラジウム (II) (83 mg) 水溶液を、1,4-ジオキサン (20 mL) およびメタノール (10 mL) 中、(4-メトキカルボニルフェニル)ボロン酸 (2.13 g) および4-[ (2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1.55 g) の混合物に添加する。混合物を80 °Cで12時間攪拌し、減圧下で濃縮する。残留物にジクロロメタンおよび水を添加する。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。合わせた抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をメタノール (20 mL) 中に取り上げ、 $\text{NaOH}$  溶液 (1 M、10.2 mL) で処理し、混合物を40 °Cで3時間攪拌する。1 Mの塩酸水溶液を使用して、混合物をわずかに酸性化し、沈殿物を収集し、N,N-ジメチルホルムアミド中に取り上げる。水の添加後、沈殿物を収集し、乾燥させて所望の生成物を得る。LC (方法 13) :  $t_R = 1.46$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 467 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0206】

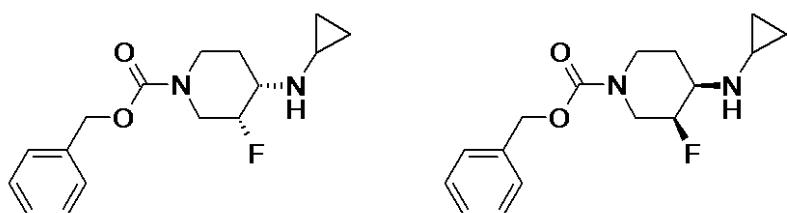
中間体 93 および 94

異性体 1 (第 1 の溶出) として任意に割り当てられるベンジル (3R, 4S) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび異性体 2 (第 2 の溶出) として任意に割り当てられるベンジル (3S, 4R) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

## 【0207】

## 【化 127】



40

ベンジル - 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (10.0 g) およびシクロプロピルアミン (2.5 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10.1 g) および冰酢酸 (5.0 g) を添加する。反応混合物を室温で20時間攪拌する。次に、pH 1.0に達するように60 mLの2 Nの  $\text{NaOH}$  を添加する。混合物をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出する。混合有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (ジクロロメタン / メタノール 90 : 10)、主にシス異性体の混合物として所望の生成物を得る [LC (方法 20) :  $t_R = 1.98$  分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 293 [M + H]<sup>+</sup>]。キラル SFC 分離 (キラル SFC 法 21) によって、異性体 1 (第 1 の溶出 ; 7.25 分) および異性体 2 (第 2 の溶出 ; 9.4

50

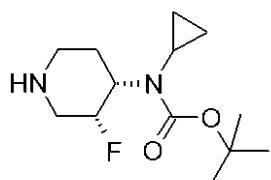
1分)として任意に割り当てられる、分離した標題化合物(未知の絶対立体配置を有するシス異性体)を得る。

【0208】

中間体95

*tert*-ブチルN-シクロプロピル-N-[*(3R,4S)*-3-フルオロピペリジン-4-イル]カルバメート

【化128】



10

ベンジル(*3R,4S*)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(中間体93、絶対立体配置は任意に割り当てられる)(3.0g)を、1:1テトラヒドロフラン/水(100mL)に溶解し、NaOH(800mg、20mmol)を添加し、続いて二炭酸ジ-*tert*-ブチル(2.6g)を添加し、室温で終夜、急速に攪拌する。反応物を加熱還流させ、二炭酸ジ-*tert*-ブチルの追加の分量を2日間にわたり添加する(3×2.6g)。反応物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物をブライൻで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって、BOC保護された中間体を得、メタノール/ジクロロメタンでの溶出によって、回収したアミンを得る。中間体を酢酸エチル(30mL)に再溶解し、10%Pd/C(200mg)を添加し、反応混合物を、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌する。セライトを介した濾過および濃縮によって、標題化合物を得る。LC(方法20): t<sub>R</sub>=1.95分; 質量スペクトル(APCI): m/z=259[M+H]<sup>+</sup>。

20

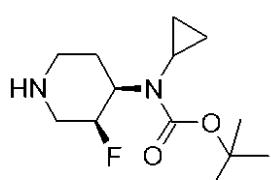
【0209】

中間体96

*tert*-ブチルN-シクロプロピル-N-[*(3S,4R)*-3-フルオロピペリジン-4-イル]カルバメート

30

【化129】



標題化合物を、中間体21について記載した手順に類似の手順に従って、ベンジル(*3S,4R*)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(中間体94、絶対立体配置は任意に割り当てられる)から調製する。LC(方法20): t<sub>R</sub>=2.02分; 質量スペクトル(APCI): m/z=259[M+H]<sup>+</sup>。

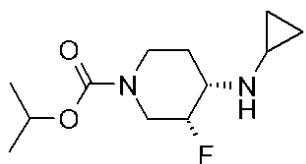
40

【0210】

中間体97

(*3R,4S*)-4-シクロプロピルアミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化130】



tert - ブチル N - シクロプロピル - N - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル ] カルバメート ( 中間体 95 、絶対立体配置は任意に割り当てられる ) ( 60 mg ) およびトリエチルアミン ( 47 mg ) を、ジクロロメタン ( 2 mL ) 中で合わせ、イソプロピルクロロホルメート ( 0.38 mL 、トルエン中 1 M ) を添加し、室温で終夜搅拌する。水を添加し、有機相を分離し、  $MgSO_4$  で乾燥させ、濃縮する。粗材料を 20 % トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタンに溶解し、室温で 1 時間搅拌する。濃縮後、ジクロロメタン ( 5 mL ) および  $NaOH$  水溶液 ( 2 M 、 1 mL ) を添加し、有機層を分離し、  $MgSO_4$  で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を得る。 LC ( 方法 20 ) :  $t_R = 1.19$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 245 [M + H]^+$  。

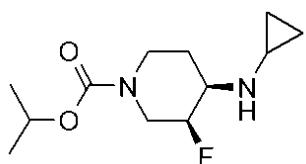
10

## 【0211】

## 中間体 98

( 3 S , 4 R ) - 4 - シクロプロピルアミノ - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化131】



表題化合物を、中間体 2 に対して記載した手順に類似の手順に従って、tert - ブチル N - シクロプロピル - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル ] カルバメート ( 中間体 96 、絶対立体配置は任意に割り当てられる ) から調製する。 LC ( 方法 20 ) :  $t_R = 1.20$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 245 [M + H]^+$  。

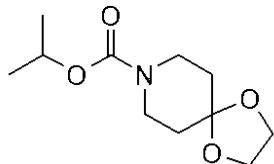
30

## 【0212】

## 中間体 99

1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化132】



1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 5.0 g ) を、窒素下でジクロロメタン ( 50 mL ) に溶解し、 0 に冷却する。トリエチルアミン ( 7.1 g ) を添加し、続いてイソプロピルクロロホルメート ( 33.2 mL 、トルエン中 1.0 M 溶液 ) を添加滴下し、内部温度を 5 より下に保ち、次いで終夜室温まで温めておく。反応物をジクロロメタン ( 100 mL ) で希釈し、 0.5 M 塩酸 ( 100 mL ) および水 ( 100 mL ) で洗浄し、  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を得る。 LC ( 方法 1 ) :  $t_R = 1.93$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 230 [M + H]^+$  。

40

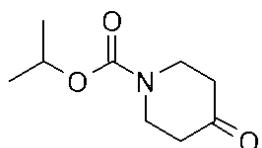
## 【0213】

## 中間体 100

50

## 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

【化 1 3 3】



プロパン - 2 - イル 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( 3 . 8 g ) を、 9 N 塩酸 ( 6 0 m L ) で処理し、 室温で終夜攪拌する。 冷却しながら、 水性の 4 M の NaOH 水溶液 ( 1 1 0 m L ) を、 pH 1 3 ~ 1 4 になるまで攪拌しながら添加する。 得られた混合物を酢酸エチルで抽出し ( 2 × 2 0 0 m L ) 、 有機抽出物を合わせ、 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、 濃縮して、 表題化合物を得る。

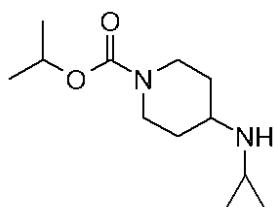
10

【0 2 1 4】

中間体 1 0 1

## 4 - シクロプロピロピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

【化 1 3 4】



20

4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ( 1 . 5 g ) およびシクロプロピロピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ( 1 . 5 g ) をジクロロメタン ( 2 5 m L ) 中で合わせ、 氷酢酸 ( 0 . 9 7 m L ) を添加する。 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 2 . 1 g ) を窒素下で添加し、 混合物を室温で 1 8 時間攪拌する。 混合物をジクロロメタン ( 5 0 m L ) で希釈し、 1 0 % の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 × 5 0 m L ) で洗浄する。 有機層を 3 M 塩酸 ( 2 × 3 0 m L ) で抽出し、 有機層を廃棄する。 水層を 4 M NaOH で塩基性にし、 ジクロロメタン ( 2 × 5 0 m L ) で抽出し、 有機層を合わせ、 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、 濃縮して、 表題化合物を得る。 LC ( 方法 2 0 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 4 6 分 ; 質量スペクトル ( APCI ) : m / z = 2 2 7 [ M + H ]<sup>+</sup>。

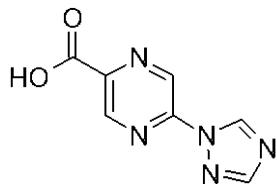
30

【0 2 1 5】

中間体 1 0 2

## 5 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸

【化 1 3 5】



40

N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 m L ) 中、 メチル 5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレート ( 0 . 7 5 g ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 8 g ) および 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール ( 1 . 2 g ) の混合物を 1 0 0 ℃ に終夜加熱する。 LCMS による粗製混合物の分析は、 けん化された生成物を示す。 生成物を 1 N の塩酸で酸性化し、 沈殿物を濾過し、 水およびジエチルエーテルで洗浄して、 表題化合物を得る。 LC ( 方法 2 0 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 0 6 分 ; 質量スペクトル ( APCI ) : m / z = 1 9 2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

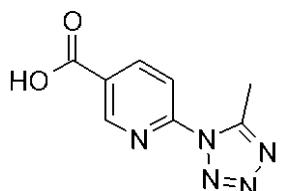
【0 2 1 6】

中間体 1 0 3

## 6 - ( 5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル ) - ニコチン酸

50

## 【化136】



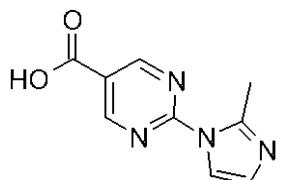
メチル 6 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (1.52 g) のジクロロメタン (10 mL) およびピリジン (3 mL) 溶液に、無水酢酸 (2 g) を添加し、室温で終夜攪拌する。濃縮後、水およびジクロロメタンを添加し、有機層を分離し、飽和水性  $\text{CuSO}_4$ 、次いで水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮する。N - アシリル化合物をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (4 g) および  $\text{SiCl}_4$  (4 mL) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。氷 /  $\text{NaHCO}_3$  混合物へゆっくりと添加することにより反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮する。粗製のエステルをメタノール (30 mL) に溶解し、4 M の  $\text{NaOH}$  水溶液 (3 mL) を添加し、室温で2時間攪拌する。6 M の塩酸で、混合物を pH 7 に中和し、濃縮し、次いで 6 M の塩酸で酸性化し、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、吸引により乾燥させて、表題化合物を得る。LC (方法20) :  $t_R = 1.52$  分；質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 206$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0217】

## 中間体104

2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸

## 【化137】



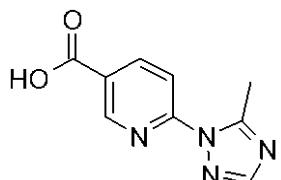
3.75 mL の  $\text{N},\text{N}$  - ジメチルホルムアミド中、2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 (0.75 g)、2 - メチルイミダゾール (0.117 g) および炭酸カリウム (1.96 g) を、マイクロ波で 50 °C において 30 分間加熱し、次いで室温に冷却し、3 mL の 1 N の塩酸で酸性化し、続いて pH 2 になるまで濃塩酸を添加する。沈殿物を濾過し、最小量の水およびジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物を得る。LC (方法20) :  $t_R = 0.48$  分；質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 205$  [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0218】

## 中間体105

6 - (5 - メチル - [1,2,4] トリアゾール - 1 - イル) - ニコチン酸

## 【化138】



2 - クロロ - 5 - シアノピリジン (1.5 g) を室温でヒドラジン (6 mL) に溶解する。発熱反応が生じ、固体沈殿物が形成する。水を添加し、固体を濾別し、水で洗浄し、吸引で乾燥させて、ヒドラジン中間体を得る。ヒドラジンを酢酸 (7 mL) 中に懸濁させ、N - ((ジメチルアミノ)メチレン) アセトアミド [米国特許出願公開第2007/0050

10

20

30

40

50

111984号での手順により、アセトアミドおよびDMF-ジメチル-アセタールから作製] (700mg) を添加し、混合物を90で5.5時間加熱する。追加のN-(ジメチルアミノ)メチレン)アセトアミド(200mg)を添加し、混合物を90で3時間加熱する。冷却および濃縮後、残留物を、0%~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、中間体ニトリルを得る。ニトリルをメタノール(10mL)に溶解し、4MのNaOH水溶液(2mL)を添加し、混合物を65で16時間加熱する。6Mの塩酸で混合物をpH7に中和し、濃縮し、次いで6Mの塩酸でpH2に酸性化する。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、吸引により乾燥させて、表題化合物を得る。LC(方法20):  $t_R = 1.53$ 分; 質量スペクトル(APCI): m/z = 205 [M + H]<sup>+</sup>。

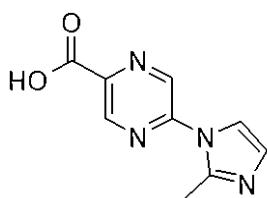
10

## 【0219】

中間体106

5-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-ピラジン-2-カルボン酸

## 【化139】



20

$N,N$ -ジメチルホルムアミド(6mL)中、メチル5-クロロピラジン-2-カルボキシレート(0.75g)、 $K_2CO_3$ (1.8g)および2-メチル-1H-イミダゾール(1.3g)の混合物を、100で終夜加熱する。LCMSによる粗製混合物の分析は、けん化された生成物を示す。溶媒を蒸発させ、粗生成物をHPLCで精製する。LC(方法20):  $t_R = 0.27$ 分; 質量スペクトル(APCI): m/z = 205 [M + H]<sup>+</sup>。

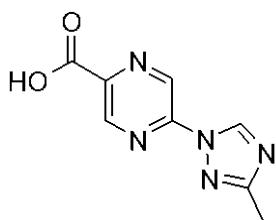
## 【0220】

中間体107

5-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピラジン-2-カルボン酸

30

## 【化140】



$N,N$ -ジメチルホルムアミド(6mL)中、メチル5-クロロピラジン-2-カルボキシレート(0.75g)、 $K_2CO_3$ (1.8g)および3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(1.2g)の混合物を、100で終夜加熱する。LCMSによる粗製混合物の分析は、けん化された生成物を示す。生成物を、1Nの塩酸で酸性化し、沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物を得る。LC(方法20):  $t_R = 1.21$ 分; 質量スペクトル(APCI): m/z = 206 [M + H]<sup>+</sup>。

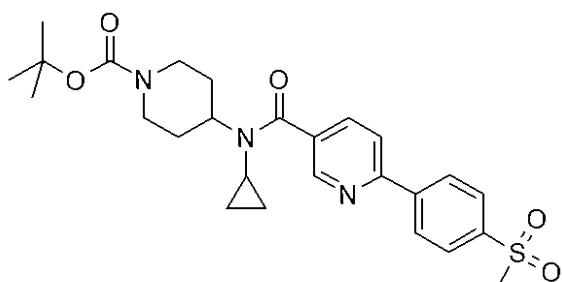
40

## 【0221】

(例1)

4-{シクロプロピル-[6-(4-メタンスルホニルフェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

## 【化141】



2 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (8.26 mL) を、N,N-ジメチル-ホルムアミド (5 mL) 中、4-[ (6-ブロモ-ピリジン-3-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (500 mg) および4-(メタンスルホニル)フェニルボロン酸 (259 mg) の混合物に添加する。混合物をアルゴンで10分間スパージし、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン複合体 (96 mg) を添加する。得られた混合物を90度6時間攪拌する。室温まで冷却後、水 (50 mL) を添加し、水相を酢酸エチルで抽出する。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて(酢酸エチル/シクロヘキサン 3:1 1:0)、表題化合物を得る。  
LC(方法2):  $t_R = 1.17$  分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 500 [M + H]^+$ 。

10

20

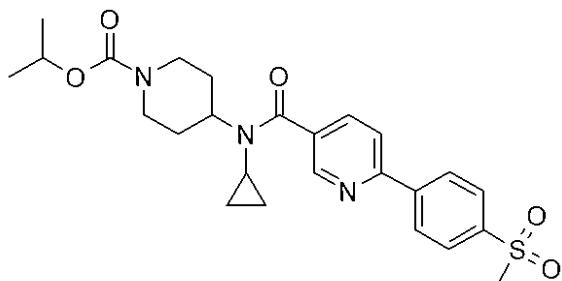
30

## 【0222】

## (例2)

4-{シクロプロピル-[6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化142】



イソプロピルクロロホルメート (165  $\mu\text{L}$ ) を、N-シクロプロピル-6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-ピペリジン-4-イル-ニコチンアミド (55 mg) およびエチルジイソプロピルアミン (59  $\mu\text{L}$ ) のジクロロメタン (1 mL) 氷冷溶液に添加する。反応混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物を得る。  
LC(方法2):  $t_R = 1.10$  分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 486 [M + H]^+$ 。

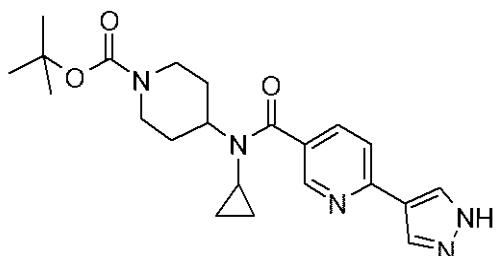
40

## 【0223】

## (例3)

4-{シクロプロピル-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

## 【化143】



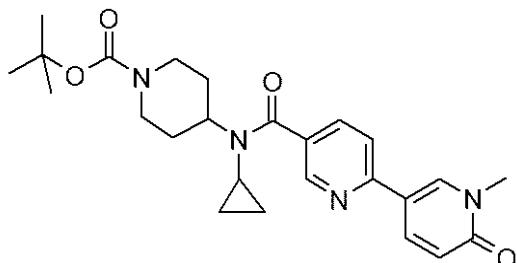
炭酸カリウム (65 mg) を、1,4-ジオキサン (3.6 mL) および水 (0.9 mL) 中、4-[ (6-ブロモ-ピリジン-3-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸  $t_{\text{err}}$ -ブチルエステル (100 mg) および4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (91 mg) の混合物に添加する。混合物をアルゴンで10分間スパージし、[1,1']-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン複合体 (19 mg) を添加する。得られた混合物を、マイクロ波オーブン内で、115℃に30分間加熱する。室温まで冷却後、反応混合物をメタノール (5 mL) で希釈し、濾過し、水相を酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物をブライൻで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物を HPLC (MeOH /  $\text{H}_2\text{O} + 0.13\% \text{NH}_4\text{OH}$ ) で精製して、表題化合物を得る。LC (方法3) :  $t_{\text{R}} = 1.05$  分；質量スペクトル (ESI $^+$ ) :  $m/z = 412 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

## 【0224】

(例4)

4-[シクロプロピル-(1'-メチル-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[2,3']ビピリジニル-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸  $t_{\text{err}}$ -ブチルエステル

## 【化144】



表題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、4-[ (6-ブロモ-ピリジン-3-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸  $t_{\text{err}}$ -ブチルエステルおよび1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オンから調製する。LC (方法2) :  $t_{\text{R}} = 1.14$  分；質量スペクトル (ESI $^+$ ) :  $m/z = 453 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

## 【0225】

(例5)

4-[シクロプロピル-(6-オキサゾール-5-イル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸  $t_{\text{err}}$ -ブチルエステル

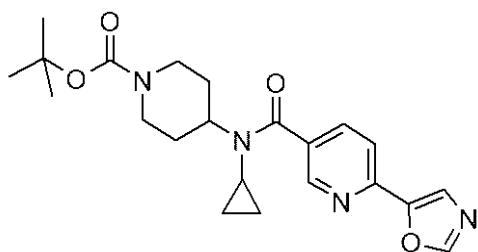
10

20

30

40

## 【化145】



2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート ( 410 mg ) を、 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸 ( 230 mg ) およびエチルジイソプロピルアミン ( 0 . 32 mL ) の  $\text{N}, \text{N}$  - ジメチルホルムアミド ( 3 mL ) 溶液に室温で添加する。 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル ( 291 mg ) を添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌する。水および酢酸エチルを添加し、有機相を分離し、水、 1 N の  $\text{NaOH}$  溶液、およびブラインで洗浄し、  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物を HPLC で精製して (  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} + 0 . 13\% \text{TFA}$  ) 、表題化合物を得る。 LC ( 方法 4 ) :  $t_{\text{R}} = 1 . 12$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) :  $m/z = 413 [M + H]^+$ 。

10

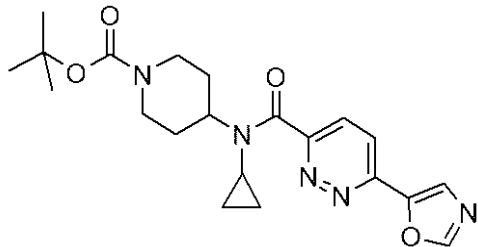
## 【0226】

(例6)

20

4 - [ シクロプロピル - ( 6 - オキサゾール - 5 - イル - ピリダジン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化146】



30

表題化合物を、例 5 において記載した手順に類似の手順に従って、 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ピリダジン - 3 - カルボン酸から調製する。 LC ( 方法 4 ) :  $t_{\text{R}} = 1 . 07$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) :  $m/z = 414 [M + H]^+$ 。

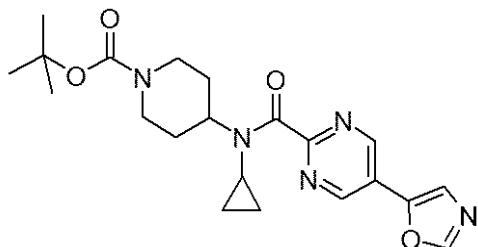
## 【0227】

40

(例7)

4 - [ シクロプロピル - ( 5 - オキサゾール - 5 - イル - ピリミジン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化147】



2 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 1 . 00 mL ) を、  $\text{N}, \text{N}$  - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) 中、 4 - [ ( 5 - プロモピリミジン - 2 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル ( 330 mg ) および 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボラン - 2 - イル ) - 2 - トライ

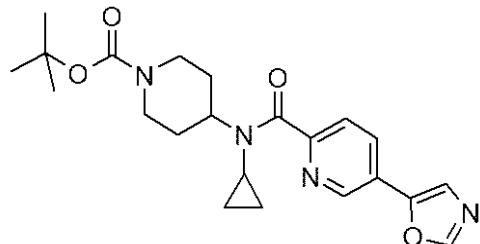
50

ソプロピルシラニル - オキサゾール (410 mg) の混合物に添加する。混合物をアルゴンでスパージし、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロバラジウムジクロロメタン複合体 (65 mg) を添加する。得られた混合物を80°で終夜攪拌する。室温まで冷却後、水および酢酸エチルを添加する。有機相を分離し、ブライൻで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて(酢酸エチル/メタノール100:0 80:20)、表題化合物を得る。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 1.10分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 414 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0228】

(例8)

## 【化148】



4-[シクロプロピル-(5-オキサゾール-5-イル-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

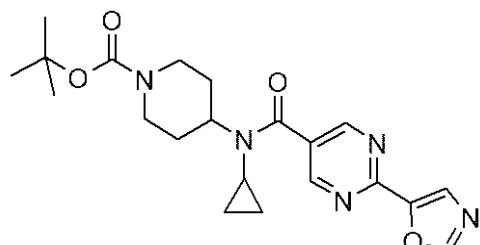
表題化合物を、例7において記載した手順に類似の手順に従って、4-[ (5-ブロモ-ピリジン-2-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾールから調製する。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 1.10分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 413 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0229】

(例9)

4-[シクロプロピル-(2-オキサゾール-5-イル-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化149】



表題化合物を、例7において記載した手順に類似の手順に従って、4-[ (2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾールから調製する。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 1.21分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 414 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0230】

(例10)

4-[シクロプロピル-(5-メチル-6-オキサゾール-5-イル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

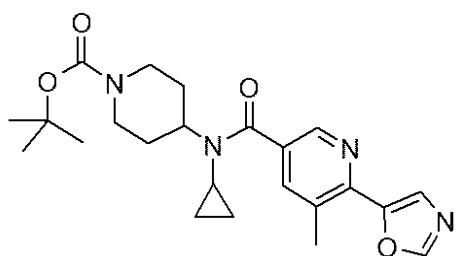
10

20

30

40

## 【化150】



表題化合物を、例7において記載した手順に類似の手順に従って、4-[ (6-ブロモ-5-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾールから調製する。カップリング反応後、トリイソプロピルシリル(triisopropylsilyl)保護基の切断が完了していないので、粗生成物をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理する。LC(方法4):  $t_R = 1.15$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 427 [M + H]<sup>+</sup>。

10

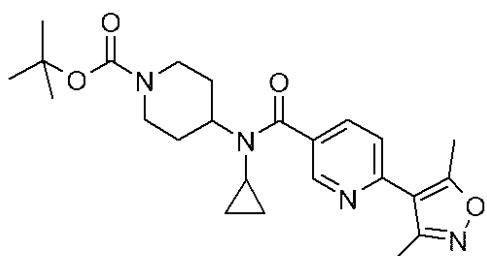
## 【0231】

(例11)

4-[シクロプロピル-[6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

## 【化151】



30

表題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、4-[ (6-ブロモ-ピリジン-3-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび3,5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸から調製する。LC(方法4):  $t_R = 1.21$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 441 [M + H]<sup>+</sup>。

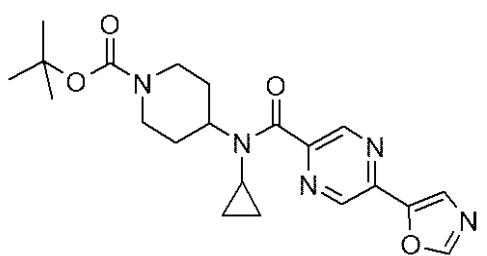
## 【0232】

(例12)

4-[シクロプロピル-(5-オキサゾール-5-イル-ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

## 【化152】



表題化合物を、例7において記載した手順に類似の手順に従って、4-[ (5-クロロ-ピラジン-2-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾールから調製する。カップリング反応後、トリイソプロピルシリル保護基の切断が完了していないので、粗生成物をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理する。LC(方法4):  $t_R = 1.15$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 427 [M + H]<sup>+</sup>。

50

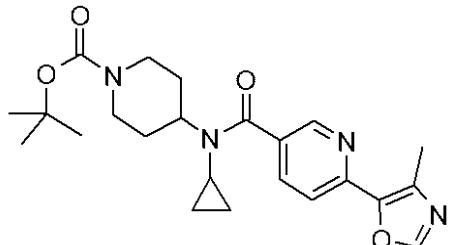
] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - トライソプロピルシラニル - オキサゾールから調製する。L C (方法4) :  $t_R = 1.14$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 414 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0233】

(例13)

4 - {シクロプロピル - [6 - (4 - メチル - オキサゾール - 5 - イル) - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

## 【化153】



10

テトラヒドロフラン (2 mL) 中、6 - (4 - メチル - オキサゾール - 5 - イル) - ニコチン酸 (110 mg)、クロロ - N, N, N', N' - テトラメチルホルムアミジニアムヘキサフルオロスフェート (180 mg) およびエチルジイソプロピルアミン (280  $\mu$ L) の混合物を室温で 45 分間攪拌する。テトラヒドロフラン中、4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (130 mg) を添加し、攪拌を終夜継続する。水および酢酸エチルを添加し、有機相を分離し、1NのNaOH水溶液、1Nの塩酸、およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、濾別し、乾燥させて表題化合物を得る。L C (方法4) :  $t_R = 1.20$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 427 [M + H]<sup>+</sup>。

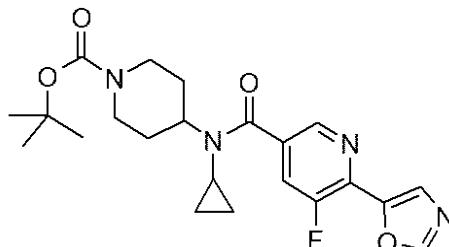
20

## 【0234】

(例14)

4 - [シクロプロピル - (5 - フルオロ - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

## 【化154】



30

表題化合物を、例7において記載した手順に類似の手順に従って、4 - [(6 - ブロモ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルおよび5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - トライソプロピルシラニル - オキサゾールから調製する。L C (方法4) :  $t_R = 1.16$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 431 [M + H]<sup>+</sup>。

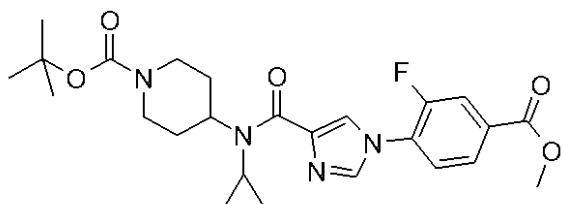
40

## 【0235】

(例15)

4 - {シクロプロピル - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニル - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

## 【化155】



表題化合物を、例5において記載した手順に類似の手順に従って、4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよび1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸から調製する；これらの条件下ではシアノ基を含有する所望の生成物を単離することができなかった。LC(方法4) :  $t_R = 1.24$ 分；質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 487 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

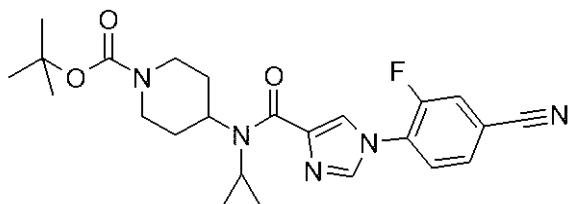
## 【0236】

(例16)

4 - { [ 1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

20

## 【化156】



ジメチルスルホキシド(3mL)中、3,4 - ジフルオロベンゾニトリル(50mg)、4 - [シクロプロピル - (1H - イミダゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル(100mg)、および炭酸カリウム(65mg)の混合物を、70に2時間加熱する。室温まで冷却後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて(シクロヘキサン / 酢酸エチル7:3:3:7)、表題化合物を得る。LC(方法4) :  $t_R = 1.16$ 分；質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 454 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

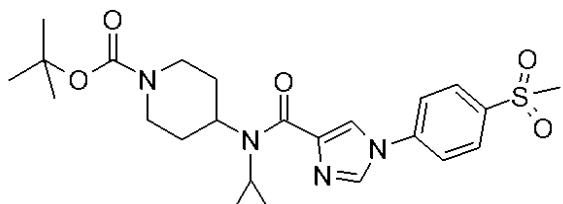
## 【0237】

(例17)

4 - { シクロプロピル - [ 1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

40

## 【化157】



表題化合物を、例5において記載した手順に類似の手順に従って、4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよび1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸から調製する。LC(方法4) :  $t_R = 1.08$ 分；質量スペクトル( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 489 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

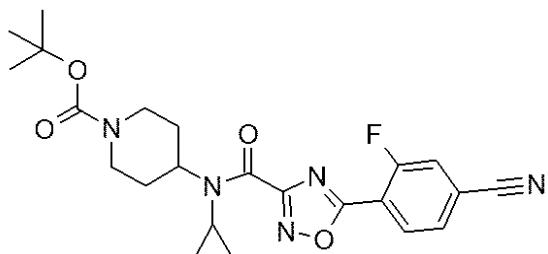
50

## 【0238】

(例 18)

4 - { [ 5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【化 158】



10

冷水槽内でこの混合物を冷却しながら、塩化オキサリル ( $45\ \mu L$ ) を、ジクロロメタン ( $2\ mL$ ) 中、 $5 - ( 4 - \text{シアノ} - 2 - \text{フルオロ} - \text{フェニル} ) - [ 1 , 2 , 4 ] \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{カルボン酸}$  ( $30\ mg$ ) に添加する。1滴の  $N , N - \text{ジメチルホルムアミド}$  を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、粗製の酸塩化物をテトラヒドロフランに溶解する。 $4 - \text{シクロプロピルアミノ} - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸} \text{ } t e r t - \text{ブチルエステル}$  ( $31\ mg$ ) およびトリエチルアミン ( $35\ \mu L$ ) を添加し、反応混合物を室温で2日間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかける (シクロヘキサン / 酢酸エチル  $6 : 4$ )。粗生成物を  $n - \text{ヘキサン}$  中で終夜攪拌し、濾別し、乾燥させて、表題化合物を得る。LC (方法7) :  $t_R = 1.36\ \text{分}$  ; 質量スペクトル (ESI $^+$ ) :  $m/z = 400 [M + 2H - t - Bu]^+$ 。

20

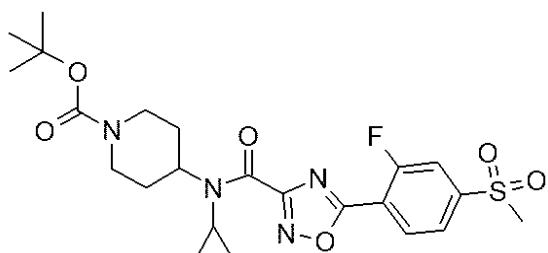
【0239】

(例 19)

$4 - \{ \text{シクロプロピル} - [ 5 - ( 2 - \text{フルオロ} - 4 - \text{メタンスルホニル} - \text{フェニル} ) - [ 1 , 2 , 4 ] \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{カルボニル} ] - \text{アミノ} \} - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸} \text{ } t e r t - \text{ブチルエステル}$

30

【化 159】



表題化合物を、例 18 において記載した手順に類似の手順に従って、 $5 - ( 2 - \text{フルオロ} - 4 - \text{メタンスルホニル} - \text{フェニル} ) - [ 1 , 2 , 4 ] \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{カルボン酸}$  および  $4 - \text{シクロプロピルアミノ} - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸} \text{ } t e r t - \text{ブチルエステル}$  から調製する。LC (方法7) :  $t_R = 1.33\ \text{分}$  ; 質量スペクトル (ESI $^+$ ) :  $m/z = 526 [M + NH_4]^+$ 。

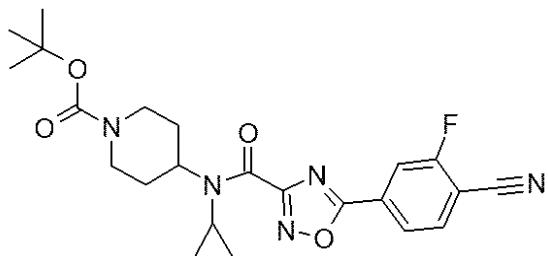
40

【0240】

(例 20)

$4 - \{ [ 5 - ( 4 - \text{シアノ} - 3 - \text{フルオロ} - \text{フェニル} ) - [ 1 , 2 , 4 ] \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{カルボニル} ] - \text{シクロプロピル} - \text{アミノ} \} - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸} \text{ } t e r t - \text{ブチルエステル}$

## 【化160】



表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルから調製する。LC (方法5) :  $t_R = 1.71$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 473 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

10

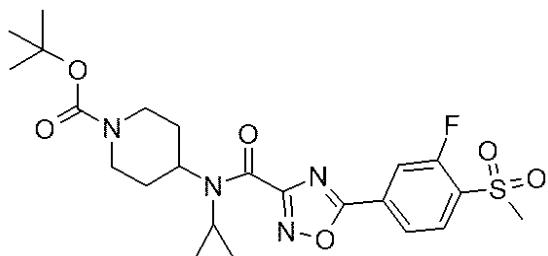
## 【0241】

## (例21)

4 - {シクロプロピル - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

20

## 【化161】



表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルから調製する。LC (方法4) :  $t_R = 1.61$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 526 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

30

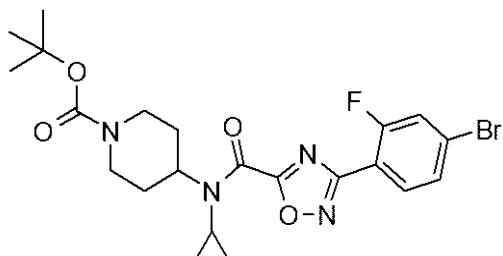
## 【0242】

## (例22)

4 - { [3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

40

## 【化162】



表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルから

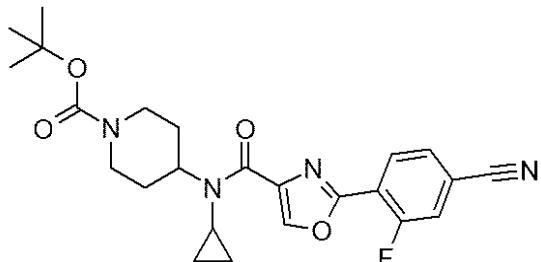
50

調製する。LC(方法5) :  $t_R = 1.85$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 509 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0243】

(例23)

4 - { [2 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル  
【化163】



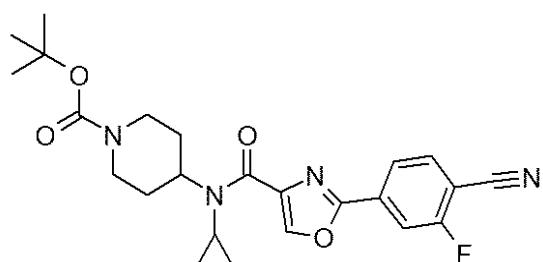
10

表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステルから調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.68$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0244】

(例24)

4 - { [2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル  
【化164】



20

30

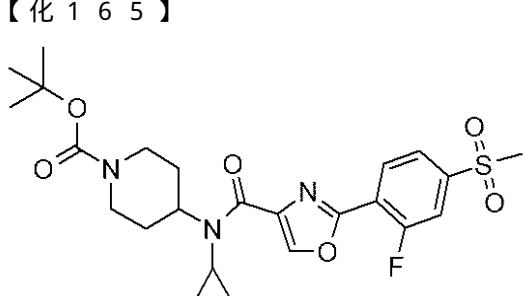
表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステルから調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.71$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0245】

(例25)

4 - {シクロプロピル - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル  
【化165】

40



50

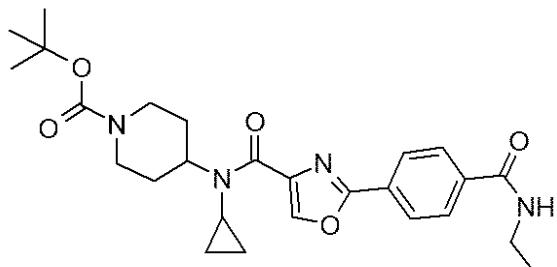
表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、2-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.60$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 508 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0246】

(例26)

4-{シクロプロピル-[2-(4-エチルカルバモイル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化166】



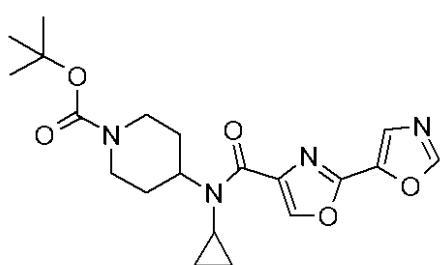
2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスフェート(178mg)および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(28mg)を、2-(4-エチルカルバモイル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸(81mg)およびエチルジイソプロピルアミン(208μL)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に室温で添加する。4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(75mg)を添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌する。水および酢酸エチルを添加し、有機相を分離し、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかける(ジクロロメタン/メタノール99:1 90:10)。粗生成物をジエチルエーテルと共に粉碎し、濾別し、乾燥させて、表題化合物を得る。LC(方法8) :  $t_R = 1.63$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 483 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0247】

(例27)

4-[([2,5']ビオキサゾリル-4-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化167】



表題化合物を、例26において記載した手順に類似の手順に従って、[2,5']ビオキサゾリル-4-カルボン酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法8) :  $t_R = 1.53$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 403 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0248】

(例28)

4-{シクロプロピル-[2-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-オキサゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

20

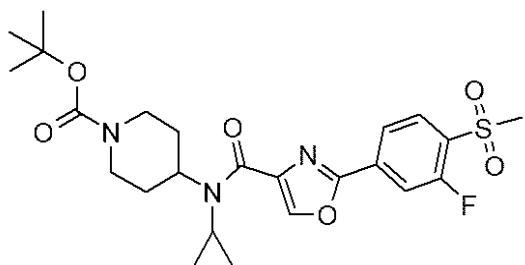
30

40

50

キサゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化 168】



10

表題化合物を、例 18 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 1.61$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 508 [M + H]<sup>+</sup>。

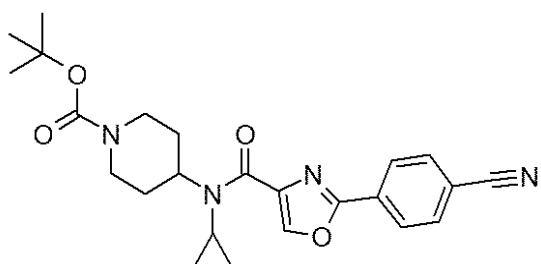
## 【0249】

(例 29)

4 - { [2 - (4 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

20

## 【化 169】



表題化合物を、例 18 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 1.68$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>。

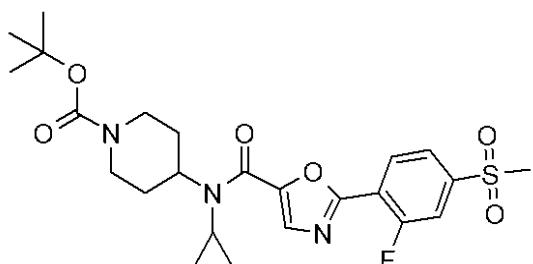
30

## 【0250】

(例 30)

4 - {シクロプロピル - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化 170】



40

表題化合物を、例 18 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する

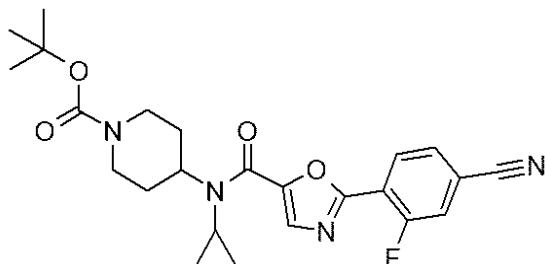
50

。 L C (方法 8) :  $t_R = 1.61$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 508 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0251】

(例 31)

4 - { [2 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル  
【化 171】



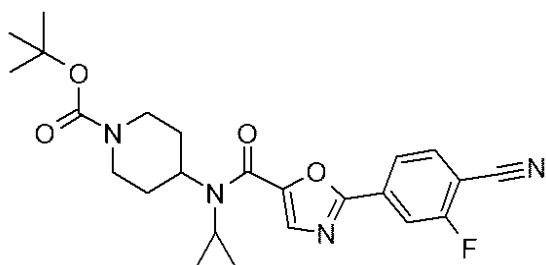
10

表題化合物を、例 18において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステルから調製する。L C (方法 8) :  $t_R = 1.68$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0252】

(例 32)

4 - { [2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル  
【化 172】



20

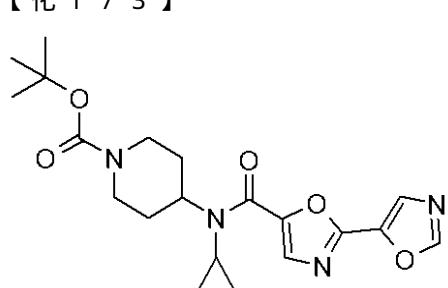
30

表題化合物を、例 18において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステルから調製する。L C (方法 8) :  $t_R = 1.71$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0253】

(例 33)

4 - [([2, 5']ビオキサゾリル - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル  
【化 173】



40

表題化合物を、例 26において記載した手順に類似の手順に従って、[2, 5']ビオ

50

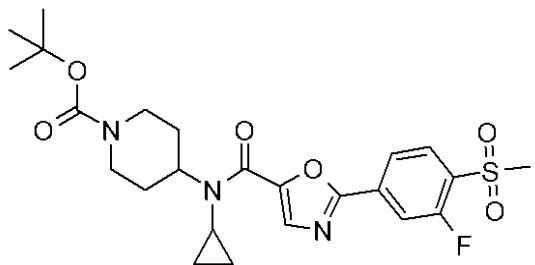
キサゾリル - 5 - カルボン酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* <sub>e</sub> <sub>r</sub> <sub>t</sub> - ブチルエステルから調製する。LC (方法 8) : *t* <sub>R</sub> = 1.53 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 403 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0254】

(例 34)

4 - {シクロプロピル - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* <sub>e</sub> <sub>r</sub> <sub>t</sub> - ブチルエステル

## 【化174】



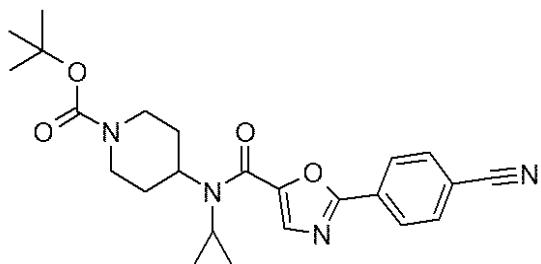
表題化合物を、例 18において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (3 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* <sub>e</sub> <sub>r</sub> <sub>t</sub> - ブチルエステルから調製する。LC (方法 8) : *t* <sub>R</sub> = 1.61 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 508 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0255】

(例 35)

4 - { [2 - (4 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* <sub>e</sub> <sub>r</sub> <sub>t</sub> - ブチルエステル

## 【化175】



表題化合物を、例 18において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 5 - カルボン酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* <sub>e</sub> <sub>r</sub> <sub>t</sub> - ブチルエステルから調製する。LC (方法 8) : *t* <sub>R</sub> = 1.67 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0256】

(例 36)

4 - {シクロプロピル - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* <sub>e</sub> <sub>r</sub> <sub>t</sub> - ブチルエステル

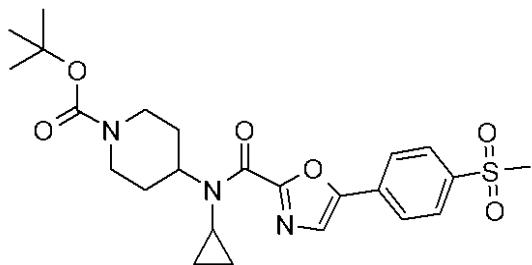
10

20

30

40

## 【化176】



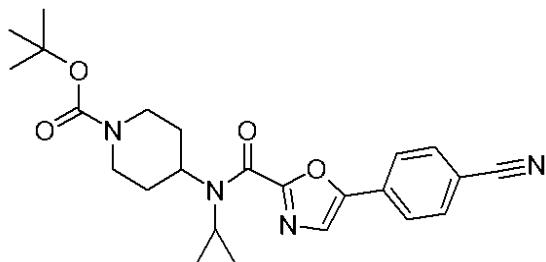
表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - オキサゾール - 2 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。L C (方法8) :  $t_R = 1.58$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 490 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0257】

(例37)

4 - { [5 - (4 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化177】



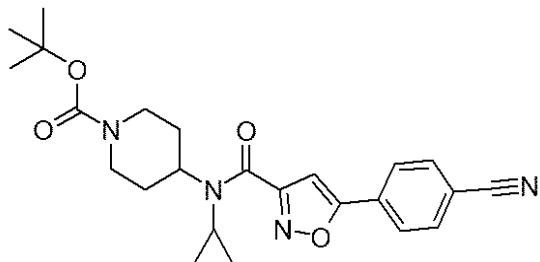
表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - シアノ - フェニル) - オキサゾール - 2 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。L C (方法8) :  $t_R = 1.66$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0258】

(例38)

4 - { [5 - (4 - シアノ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化178】



表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - シアノ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。L C (方法8) :  $t_R = 1.69$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0259】

(例39)

4 - { [5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボニ

10

20

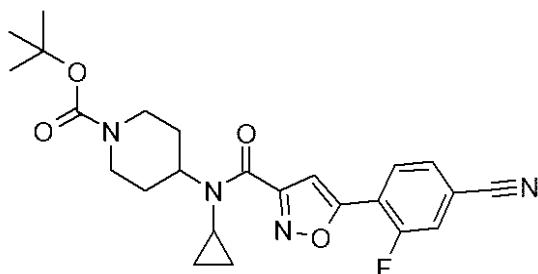
30

40

50

ル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【化 179】



10

表題化合物を、例 18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 9) :  $t_R = 1.07$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>。

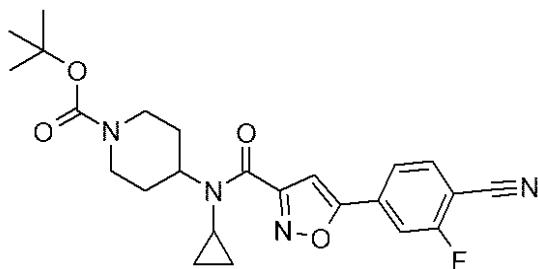
【0260】

(例 40)

4 - { [5 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

20

【化 180】



30

表題化合物を、例 18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 9) :  $t_R = 1.08$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>。

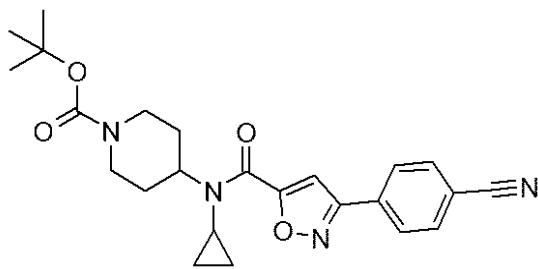
【0261】

(例 41)

4 - { [3 - (4 - シアノ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

40

【化 181】



表題化合物を、例 18において記載した手順に類似の手順に従って 3 - (4 - シアノ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリ

50

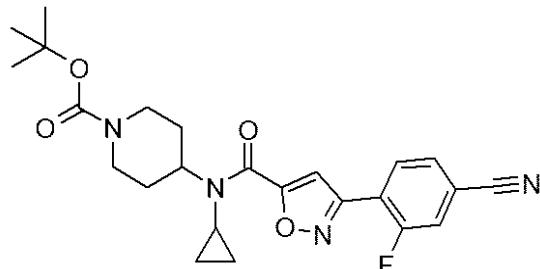
ジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC(方法9) :  $t_R = 1.27$  分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0262】

(例42)

4 - { [ 3 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化182】



10

表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、3 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC(方法9) :  $t_R = 1.28$  分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>

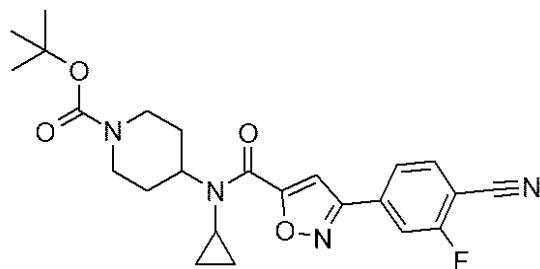
20

## 【0263】

(例43)

4 - { [ 3 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化183】



30

表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、3 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 5 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC(方法9) :  $t_R = 1.30$  分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M + H]<sup>+</sup>

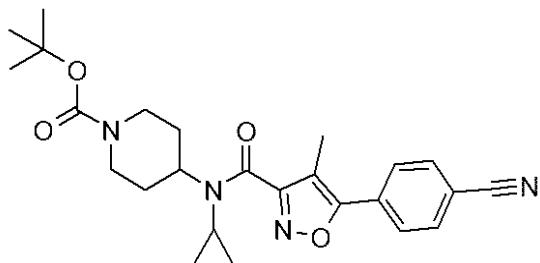
40

## 【0264】

(例44)

4 - { [ 5 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化184】



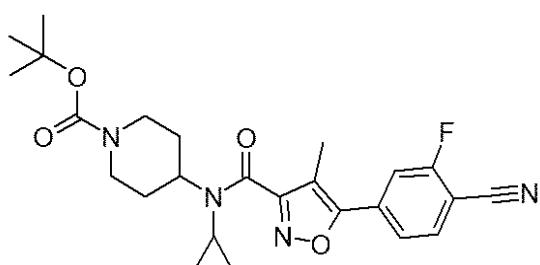
表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - シアノ - フェニル) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルから調製する。L C (方法9) :  $t_R = 1.29$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 451 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0265】

(例45)

4 - { [5 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

## 【化185】



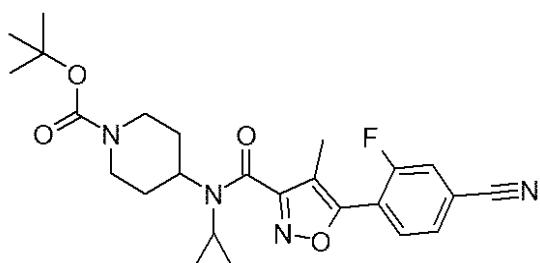
表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルから調製する。L C (方法9) :  $t_R = 1.30$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 469 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0266】

(例46)

4 - { [5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボニル] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

## 【化186】



表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルから調製する。L C (方法9) :  $t_R = 1.29$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 469

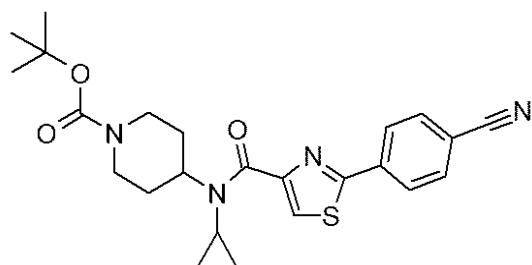
[ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 2 6 7 】

(例 4 7 )

4 - { [ 2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 1 8 7 】



10

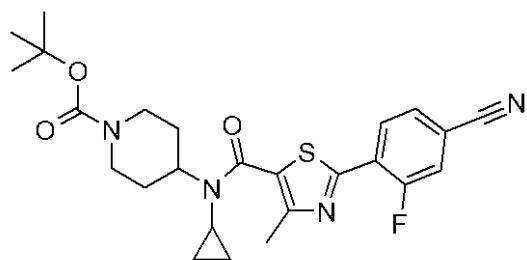
表題化合物を、例 1 8 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボン酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから調製する。L C ( 方法 9 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 2 7 分 ; 質量スペクトル ( E S I<sup>+</sup> ) : m / z = 4 7 5 [ M + N a ]<sup>+</sup>。

【 0 2 6 8 】

(例 4 8 )

4 - { [ 2 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 1 8 8 】



20

30

表題化合物を、例 1 8 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから調製する。L C ( 方法 9 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 3 3 分 ; 質量スペクトル ( E S I<sup>+</sup> ) : m / z = 4 8 5 [ M + H ]<sup>+</sup>。

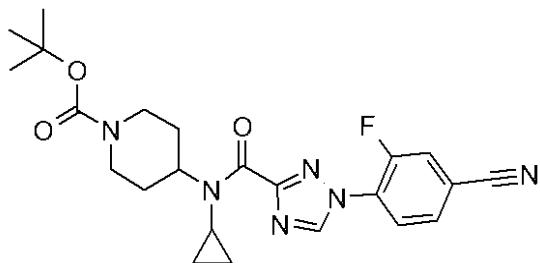
【 0 2 6 9 】

(例 4 9 )

4 - { [ 1 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

40

## 【化189】



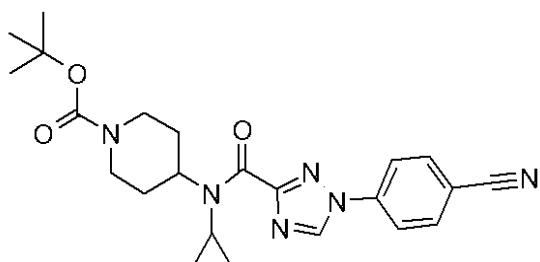
表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、1-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法9) :  $t_R = 1.19$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 455 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0270】

(例50)

4-{[1-(4-シアノ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボニル]-シクロプロピル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化190】



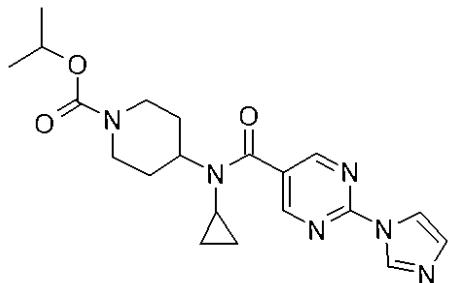
表題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、1-(4-シアノ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法9) :  $t_R = 1.18$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0271】

(例51)

4-[シクロプロピル-(2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化191】



テトラヒドロフラン(2mL)中、2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イル-アミド(43mg)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(43μL)を添加する。混合物を0℃に冷却し、イソプロピルクロロホルムート(150μL)を添加する。混合物を室温で12時間攪拌する。溶媒を

10

20

30

40

50

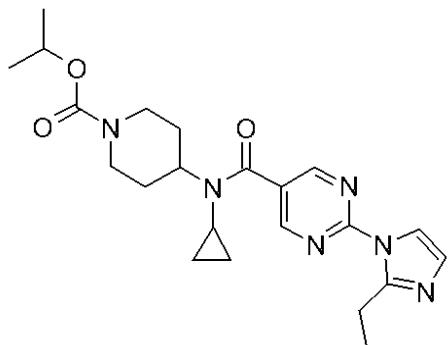
減圧下で除去し、残留物を HPLC で精製して ( C 18 RP Sunfire, H<sub>2</sub>O / MeOH + 0.1% TFA )、所望の生成物を得る。LC (方法 10) : t<sub>R</sub> = 1.50 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 399 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0272】

(例 52)

4 - {シクロプロピル - [2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化 192】



10

2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドを出発物質として使用して、表題化合物を、4 - [シクロプロピル - (2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル (例 51) と同じように調製した。LC (方法 10) : t<sub>R</sub> = 1.54 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 427 [M + H]<sup>+</sup>。

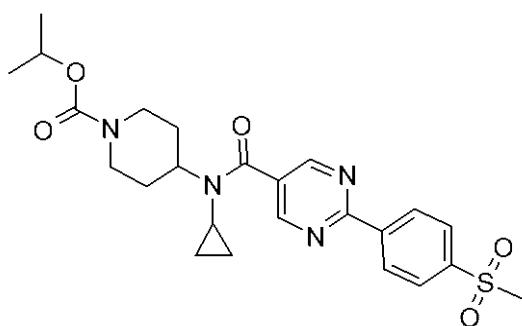
20

## 【0273】

(例 53)

4 - {シクロプロピル - [2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化 193】



30

2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドを出発物質として使用して、表題化合物を、4 - [シクロプロピル - (2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル (例 51) と同じように調製した。LC (方法 10) : t<sub>R</sub> = 1.86 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 487 [M + H]<sup>+</sup>。

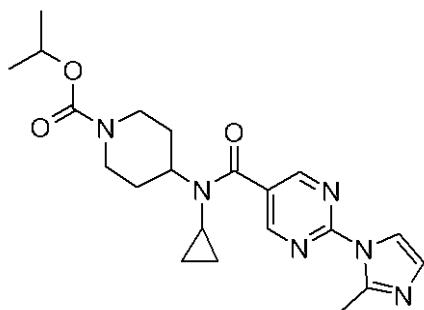
40

## 【0274】

(例 54)

4 - {シクロプロピル - [2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化194】



10

2 - ( 2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドを出発物質として使用して、表題化合物を、4 - [ シクロプロピル - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル(例51)と同じように調製した。LC(方法11) :  $t_R = 1.19$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 413 [M + H]<sup>+</sup>。

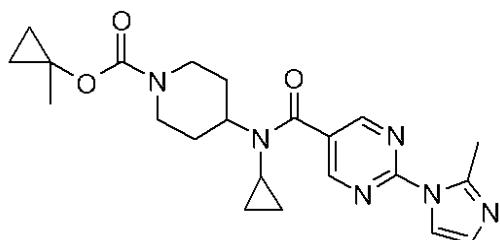
## 【0275】

(例55)

4 - { シクロプロピル - [ 2 - ( 2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボニル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロプロピルエステル

20

## 【化195】



ジクロロメタン(2mL)中、2 - ( 2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド(トリフルオロ酢酸塩、35mg)、炭酸1 - メチル - シクロプロピルエステル4 - ニトロ - フェニルエステル(24mg)およびエチルジイソプロピルアミン(19μL)を50で12時間攪拌する。N,N - ジメチルホルムアミド(1mL)を添加し、攪拌を50で2時間継続する。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をHPLCで精製して(H<sub>2</sub>O / MeOH + 0.1% TFA)、所望の生成物を得る。LC(方法11) :  $t_R = 0.48$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 425 [M + H]<sup>+</sup>。

30

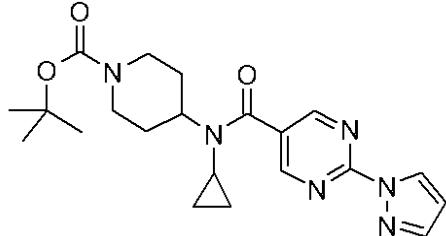
## 【0276】

(例56)

4 - [ シクロプロピル - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

40

## 【化196】



ジメチルアセトアミド(2.0mL)中、4 - [ ( 2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カル

50

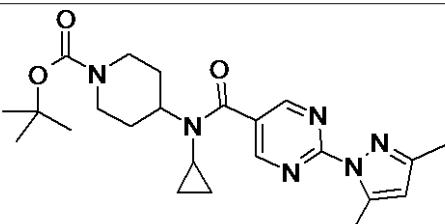
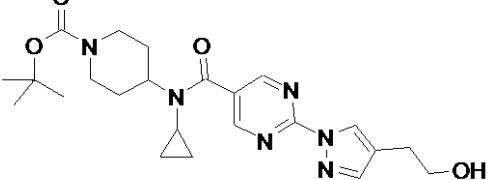
ボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル、ピラゾール (22 mg) およびエチルジイソプロピルアミン (41 μL) の混合物を 100 °C で 5 日間攪拌する。次いで混合物を HPLC で精製して (C18 RP X Bridge、MeOH / H<sub>2</sub>O + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)、所望の生成物を得る。LC (方法 14) : t<sub>R</sub> = 2.47 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 413 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0277】

以下の表 2 の化合物を、例 56 と同じように調製する。使用する出発物質は、「E1」および「E2」という見出しの欄に示すものである：

【表 6】

表2:

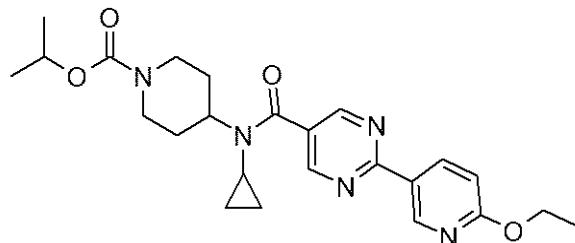
Ex.	構造	E 1	E 2	ESI-MS [m/z]	HPLC t <sub>R</sub> [分] (方法)
57	 <p>4-{シクロプロピル-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	中間体6	3,5-ジメチルピラゾール	441 [M+H] <sup>+</sup>	2.61 (14)
58	 <p>4-{(シクロプロピル-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピラゾール-1-イル]-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	中間体6	2-(1H-ピラゾール-4-イル)-エタノール	457 [M+H] <sup>+</sup>	2.40 (14)

## 【0278】

(例 59)

4 - {シクロプロピル - [2 - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化 197】



テトラヒドロフラン (2 mL) 中、2 - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド (39 mg) に

10

20

30

40

50

、エチルジイソプロピルアミン（ $43\text{ }\mu\text{L}$ ）を添加する。混合物を0℃に冷却し、クロロギ酸イソプロピル（isopropyl chloroformate）（ $144\text{ }\mu\text{L}$ ）を添加する。混合物を室温で3時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物をHPLCで精製して（C18 RP Sunfire、 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}+0.1\%\text{TFA}$ ）、所望の生成物を得る。LC（方法6）： $t_{\text{R}} = 2.01$ 分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 454$  [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0279】

以下の表3の化合物を、例59と同じように調製する。使用する出発物質を「E1」という見出しの欄に示すものである：

【表7】

10

表3:

Ex.	構造	E1	ESI-MS [m/z]	HPLC $t_{\text{R}}$ [分] (方法)
60		中間体9 0	448 [M+H] <sup>+</sup>	1.92 (6)
61		中間体9 1	452 [M+H] <sup>+</sup>	2.07 (6)

20

30

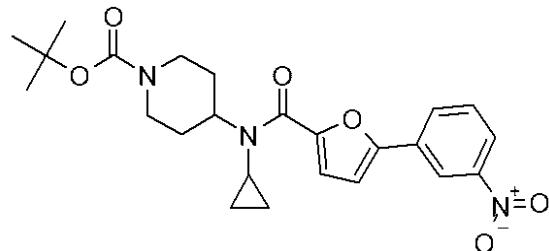
## 【0280】

(例62)

4-{シクロプロピル-[5-(3-ニトロ-フェニル)-フラン-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

## 【化198】



N,N-ジメチルホルムアミド（ $2\text{ mL}$ ）中、5-(3-ニトロ-フェニル)-フラン

50

-2-カルボン酸(23mg)に、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(32mg)およびエチルジイソプロピルアミン(34μL)を添加し、混合物を室温で15分間攪拌する。4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(24mg)を添加し、攪拌を室温で12時間継続する。混合物を、塩基性の酸化アルミニウムを通して濾過し、続いてN,N-ジメチルホルムアミド/メタノール(9:1)で洗浄し、濃縮する。残留物をHPLCで精製して(XBridge、MeOH/H<sub>2</sub>O+0.1%NH<sub>4</sub>OH)、所望の生成物を得る。LC(方法14): t<sub>R</sub>=1.84分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z=456[M+H]<sup>+</sup>。

【0281】

10

以下の表4の化合物を、例62と同じように調製する。使用する出発物質および試薬は、「E2」および「試薬」という見出しの欄に示すものである(TBTUは2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートを意味し、TCFHはクロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェートを意味する):

【0282】

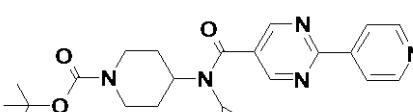
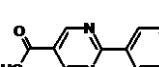
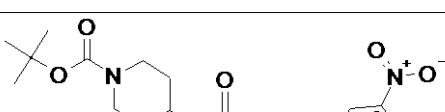
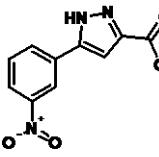
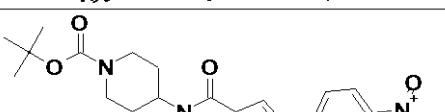
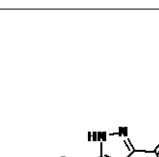
20

【表8】

30

40

表4:

Ex.	構造	E 2	試薬	ESI-MS [m/z]	HPLC t <sub>R</sub> [分] (方法)
63	 4-[シクロプロピル-(2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル		TCFH	424 [M+H] <sup>+</sup>	1.40 (15)
64	 4-[シクロプロピル-[5-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル		TBTU	456 [M+H] <sup>+</sup>	1.75 (14)
65	 4-[シクロプロピル-[5-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル		TBTU	456 [M+H] <sup>+</sup>	1.72 (14)

50

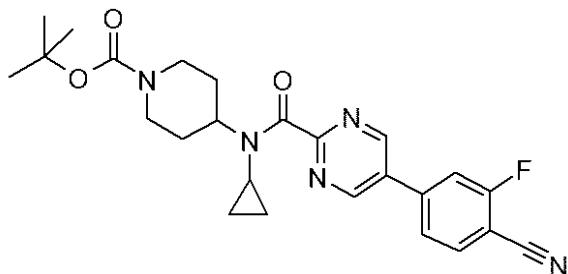
## 【0283】

(例66)

4 - { [ 5 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - ピリミジン - 2 - カルボニル ]

- シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

## 【化199】



10

20

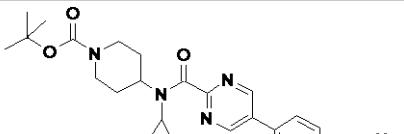
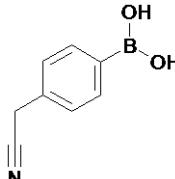
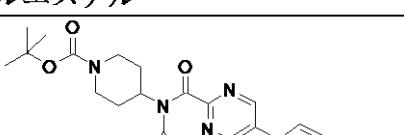
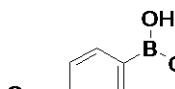
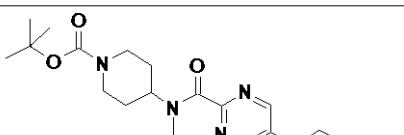
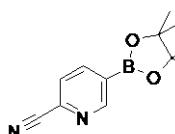
アルゴン大気下で、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 2 M、0 . 15 mL ) およびビス ( トリフェニルホスフィン ) - 塩化パラジウム ( II ) ( 3 . 1 mg ) 水溶液を、1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 3 mL ) およびメタノール ( 0 . 67 mL ) 中、4 - シアノ - 3 - フルオロフェニルボロン酸 ( 74 mg ) および 4 - [ ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルの混合物に添加する。混合物を 80 °C で 12 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。残留物を  $\text{N}, \text{N}$  - ジメチルホルムアミド中に取り上げ、濾過し、HPLC で精製して ( C18 R P X Bridgeman, MeOH / H<sub>2</sub>O + 0 . 1% NH<sub>4</sub>OH ) 、所望の生成物を得る。LC ( 方法 11 ) :  $t_{\text{R}} = 1 . 24$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) :  $m/z = 464$  [ M - H ]<sup>-</sup>。

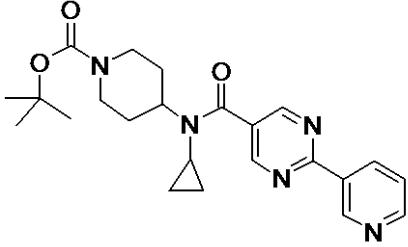
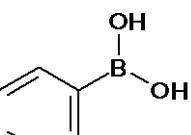
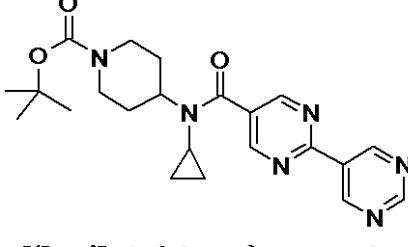
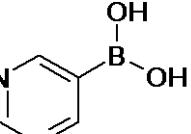
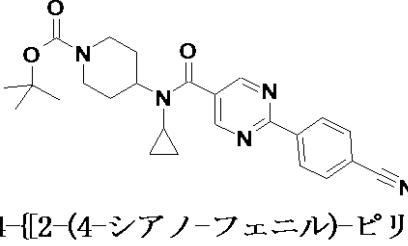
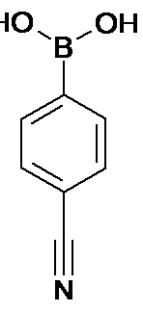
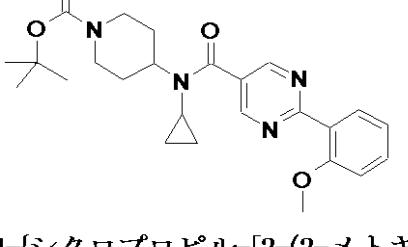
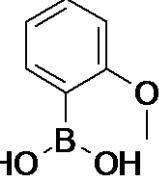
## 【0284】

表 5 の以下の化合物を、例 66 と同じように調製する。使用する出発物質は、「E1」および「E2」という見出しの欄に示すものである :

【表9】

表5:

Ex.	構造	E 1	E 2	ESI-MS [m/z]	HPLC $t_R$ [分] (方法)	
67	 4-[シクロプロピル-[5-(4-プロパ-2-イニル-フェニル)-ピリミジン-2-カルボニル]-アミノトピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	中間体8 8		460 [M-H] <sup>-</sup>	1.21 (11)	10
68	 4-[シクロプロピル-[5-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリミジン-2-カルボニル]-アミノトピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	中間体8 8		499 [M-H] <sup>-</sup>	1.16 (11)	20
69	 4-{[5-(6-シアノ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-2-カルボニル]-シクロプロピル-アミノトピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	中間体8 8		447 [M-H] <sup>-</sup>	1.16 (11)	30

70		中間体6		424 [M+H] <sup>+</sup>	1.88 (16)
71		中間体6		425 [M+H] <sup>+</sup>	2.08 (16)
72		中間体6		448 [M+H] <sup>+</sup>	2.25 (16)
73		中間体6		377 [M+H] <sup>+</sup>	2.03 (16)

【 0 2 8 5 】

(例 74 ~ 93)

4 - [ ( 2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよびこれらのそれぞれのボロン酸またはボロン酸ピナコールエステルからの、表 6 のビス - アリールの合成のための一般的手

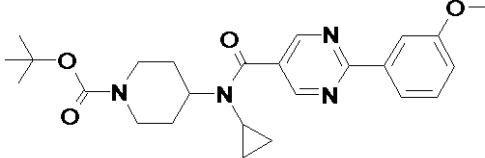
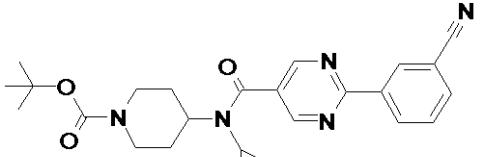
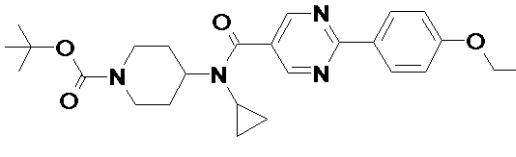
順。

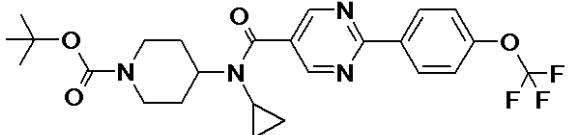
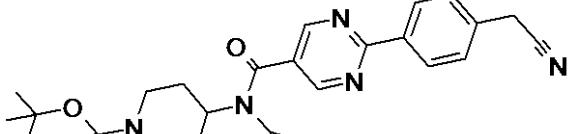
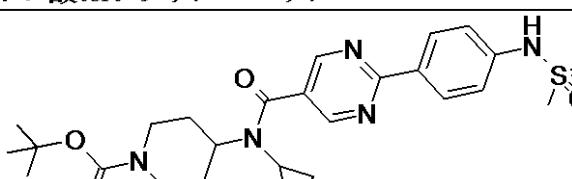
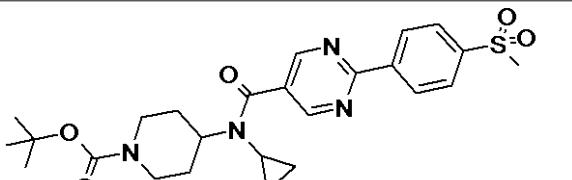
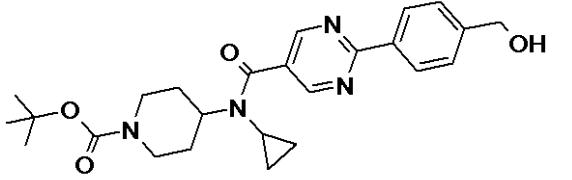
アルゴン大気下、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 M、0.10 mL) およびビス(トリフェニルホスフィン)-塩化パラジウム(II) (2.1 mg) 水溶液を、1,4-ジオキサン (0.67 mL) およびメタノール (0.33 mL) 中、それぞれのボロン酸(またはボロン酸ピナコールエステル) (0.16 mmol) および4-[ (2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (38 mg、0.1 mmol) の混合物に添加する。混合物を90 °Cで6時間攪拌する。続いて、混合物を、塩基性の酸化アルミニウムを通して濾過し、続いて  $\text{N}, \text{N}$ -ジメチルホルムアミド/メタノール (9:1) で洗浄する。溶媒を減圧下で除去する。残留物を  $\text{N}, \text{N}$ -ジメチルホルムアミド中に取り上げ、HPLCで精製して (C18 R P X Bridge、MeOH / H<sub>2</sub>O + 0.1% NH<sub>4</sub>OH)、所望の生成物を得る。  
10

【0286】

【表10】

表6:

Ex.	構造	ESI-MS [m/z] ]	HPLC $t_R$ [分] (方法)
74	 4-{シクロプロピル-[2-(3-メトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	453[M+H] <sup>+</sup>	0.61 (17) 20
75	 4-{[2-(3-シアノフェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-シクロプロピル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	448 [M+H] <sup>+</sup>	0.59 (17) 30
76	 4-{シクロプロピル-[2-(4-エトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	467 [M+H] <sup>+</sup>	0.64 (17) 40

77		507 [M+H] <sup>+</sup>	0.69 (17)	10
78		462 [M+H] <sup>+</sup>	0.56 (17)	10
79		516 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (17)	20
80		501 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (17)	30
81		453 [M+H] <sup>+</sup>	0.50 (17)	40

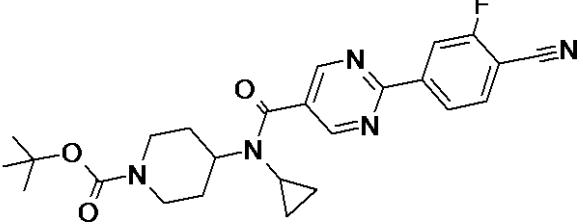
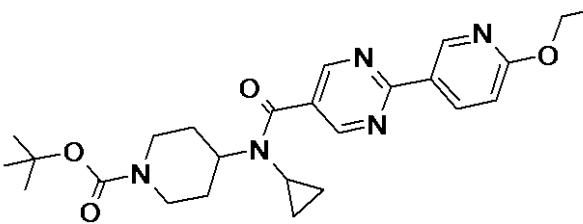
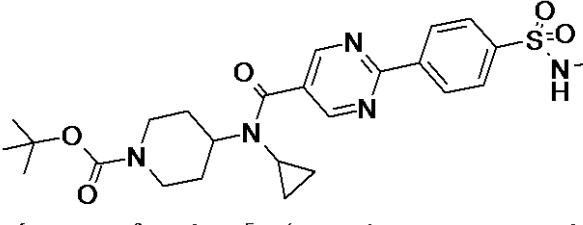
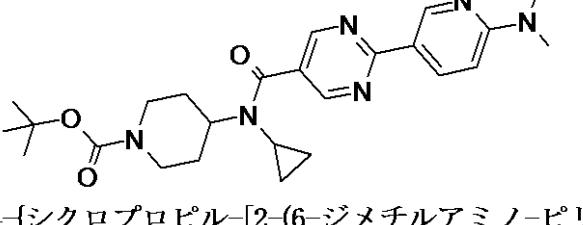
82	<p>4-[シクロプロピルメチル-(2'-メトキシ-5-メチル-2H-ピリミジン-2-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル</p>	455 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (17)
83	<p>4-[2-(6-シアノ-2H-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニル]-シクロプロピルメチルアミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	449 [M+H] <sup>+</sup>	0.56 (17)
84	<p>4-[シクロプロピルメチル-(2-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	508 [M+H] <sup>+</sup>	0.58 (17)
85	<p>4-[シクロプロピルメチル-(2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	454 [M+H] <sup>+</sup>	0.57 (17)

10

20

30

86	<p>4-[シクロプロピルメチル]-2-(4-エチルカルバモイルフェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	494 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (17)
87	<p>4-[{2-[4-(アセチルアミノ)-メチル]フェニル}-メチル]-ピリミジン-5-カルボニル-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	494 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (17)
88	<p>4-[シクロプロピルメチル]-2-(4-スルファモイルフェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	502 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (17)
89	<p>4-[シクロプロピルメチル]-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	438 [M+H] <sup>+</sup>	0.40 (17)

90		466 [M+H] <sup>+</sup>	0.62 (17)
91		468 [M+H] <sup>+</sup>	0.61 (17)
92		516 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (17)
93		467 [M+H] <sup>+</sup>	0.42 (17)

【0287】

(例 94 ~ 100)

4 - [ ( 2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよびこれらのそれぞれのボロン酸またはボロン酸ピナコールエステルからの、表 7 の N - 連結ビス - アリールの合成のため的一般的手順。

アルゴン大気下で、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 M、0 . 10 mL ) およびビス ( トリフェニルホスフィン ) - 塩化パラジウム ( II ) ( 2 . 1 mg ) 水溶液を、1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 67 mL ) およびメタノール ( 0 . 33 mL ) 中、それぞれのボロン酸 ( またはボロン酸ピナコールエステル ) ( 0 . 16 mmol ) および 4 - [ ( 2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル ( 38 mg、0 . 1 mmol ) の混合物に添加する。混合物を 90 °C で 6 時間反応する。

10

20

30

40

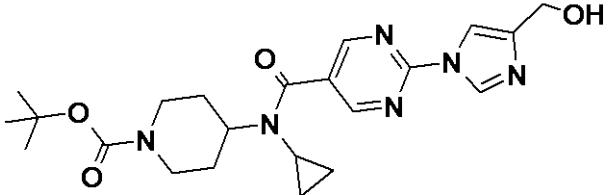
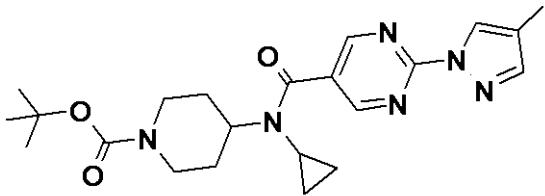
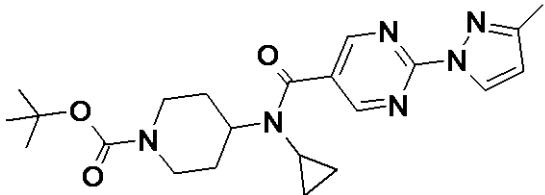
50

間攪拌する。続いて、混合物を、塩基性の酸化アルミニウムを通して濾過し、続いてN,N-ジメチルホルムアミド/メタノール(9:1)で洗浄する。溶媒を減圧下で除去する。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド中に取り上げ、HPLCで精製して(C18 RP X Bridge、MeOH/H<sub>2</sub>O+0.1%NH<sub>4</sub>OH)、所望の生成物を得る。

【0288】

【表11】

表7:

Ex.	構造	ESI-MS [m/z] ]	HPLC t <sub>R</sub> [分] (方法)
94		443 [M+H] <sup>+</sup>	0.38 (17)
95		427 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (17)
96		427 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (17)

10

20

30

40

97		441 [M+H] <sup>+</sup>	0.41 (17)
98		441 [M+H] <sup>+</sup>	0.41 (17)
99		427 [M+H] <sup>+</sup>	0.39 (17)
100		414 [M+H] <sup>+</sup>	0.44 (17)

## 【 0 2 8 9 】

(例 1 0 1 ~ 2 4 6 )

( 4 - { [ 2 - ( 4 - カルボキシ - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよびこれらのそれぞれのアミンからの、表 8 のアミドの合成のための一般的手順

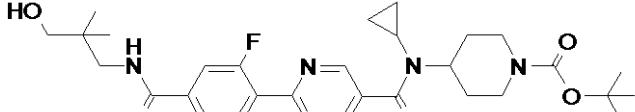
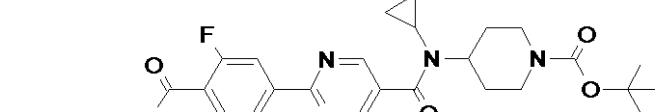
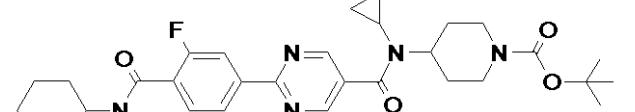
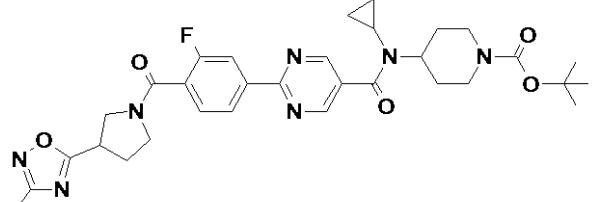
N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 1 μ L ) 中、4 - { [ 2 - ( 4 - カルボキシ - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボニル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 0 μ m m o l 、 4 . 7 m g ) に、エチルジイソプロピルアミン ( 5 μ L ) および 2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート ( 3 . 2 m g ) を添加し、混合物を室温で 1 0 分間攪拌する。対応するアミン ( 1 0 μ m o l ) を添加し、混合物を

室温で12時間攪拌する。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(3M、20μL)を添加し、攪拌を10分間継続する。続いて、混合物を、塩基性の酸化アルミニウムを通して濾過し、N,N-ジメチルホルムアミド/メタノール(9:1)で洗浄し、減圧下で濃縮して、所望のアミドを得る。

【0290】

【表12】

表8:

Ex.	構造	ESI-MS [m/z]	HPLC t <sub>R</sub> [分] (方法)
101	 4-(シクロプロピルメチル)-2-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	570 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)
102	 4-(シクロプロピルメチル)-2-[4-(2-エトキシエチルカルバモイル)-3-フルオロフェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	556 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
103	 4-(シクロプロピルメチル)-2-[3-フルオロ-4-(テトラヒドロ-3-イルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	568 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
104	 4-(シクロプロピルメチル)-2-[3-フルオロ-4-[3-(3-メチル-1,2,4オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	620 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)

105	<p>4-[シクロプロピル-<i>m</i>-(3-フルオロ-4-[(2-メチルエチル)カルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	575 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
106	<p>4-[シクロプロピル-<i>m</i>-(3-フルオロ-4-[(2-メトキシ-1-メチルエチル)カルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	570 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
107	<p>4-[シクロプロピル-<i>m</i>-(3-フルオロ-4-[(2-メトキシ-プロピル)メチルカルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	570 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
108	<p>4-[シクロプロピル-<i>m</i>-(3-フルオロ-4-[(2-メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	582 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)

109	<p>4-((2-[4-(2-(tert-butylcarbamoyl)-1-methylpropyl)amino]-5-fluorophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-N-methylpiperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester</p>	523 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
110	<p>4-(2-[4-(2-[4-hydroxyphenyl]amino)-5-fluorophenyl]-N-(cyclopropylmethyl)-N-methylpiperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester</p>	590 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
111	<p>4-[2-(2-[4-(2-[4-(2-(tert-butylcarbamoyl)-1-methylpropyl)amino]-5-fluorophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-N-methylpiperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester]-5-thiazinyl]methanamine</p>	595 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
112	<p>4-(2-[4-(2-[4-(2-[4-(2-(tert-butylcarbamoyl)-1-methylpropyl)amino]-5-fluorophenyl)-N-(cyclopropylmethyl)-N-methylpiperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester]-5-pyrazinyl)methyl]pyrazin-2-amine</p>	550 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)

113	<p>4-[シクロプロピル-(2-[3-フルオロ-4-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルカルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	542 [M+H] <sup>+</sup>	0.46 (18)
114	<p>4-[シクロプロピル-(2-[3-フルオロ-4-(2-メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	582 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)
115	<p>4-[シクロプロピル-(2-[3-フルオロ-4-[(1-メチルテトラヒドロフラン-3-イルメチル)カルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	582 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)
116	<p>4-[シクロプロピル-(2-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	576 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)

117	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[3-フルオロ-4-[(1,4)オキサゼパン-2-イル]フェニル}-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	568 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
118	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[3-フルオロ-4-[(3-メトキシプロピル)メチル]フェニル}-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	568 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)
119	<p>4-[シクロプロピルメチル]-{2-[3-フルオロ-4-[(2-メチル-4-イルメチル)カルバモイル]フェニル}-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	595 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
120	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[4-(2,4-ジメトキシフェニルカルバモイル)-3-フルオロフェニル}-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	620 [M+H] <sup>+</sup>	0.57 (18)

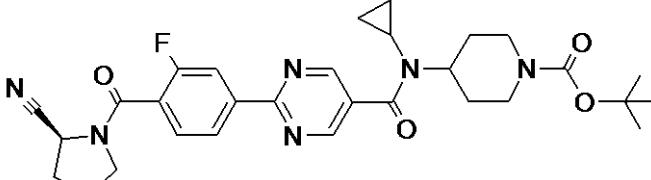
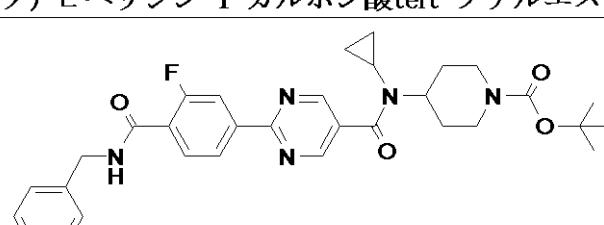
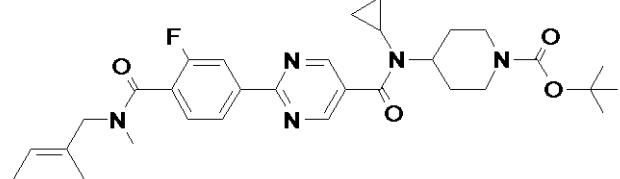
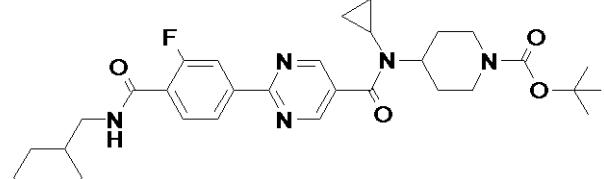
10

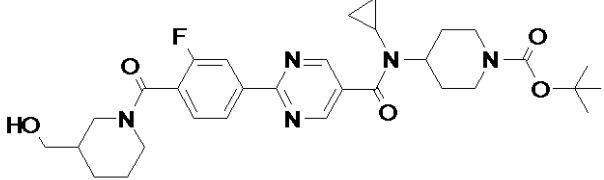
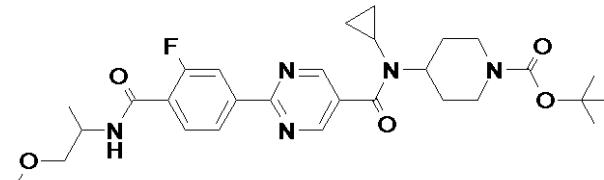
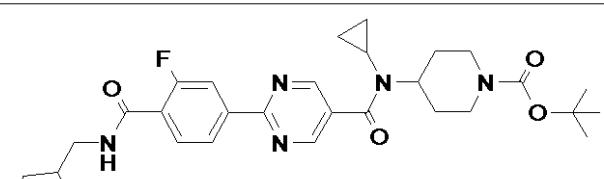
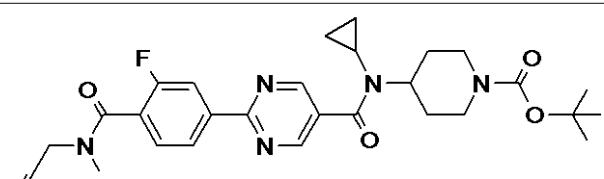
20

30

40

121	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシシメチルフェニルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	590 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	10
122	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[3-フルオロ-4-(6-メトキシ-2-メチルフェニルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	591 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)	
123	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[3-フルオロ-4-(2-メタンスルホニルエチルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	590 [M+H] <sup>+</sup>	0.46 (18)	20
124	<p>4-[シクロプロピルメチル-(2-{4-[(2-シクロプロピルメトキシエチル)-メチルカルバモイル]-3-フルオロ-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	596 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (18)	30

125		563 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)	10
126		575 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)	10
127		589 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	20
128		582 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)	30
				40

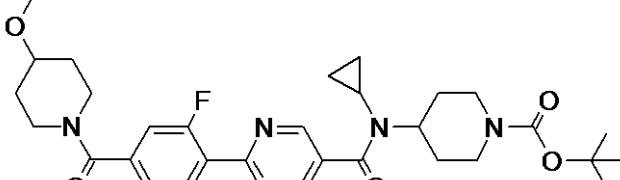
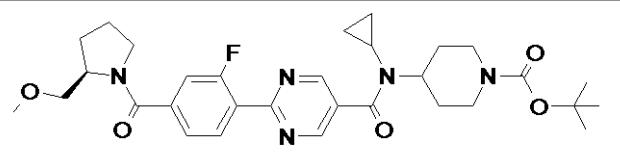
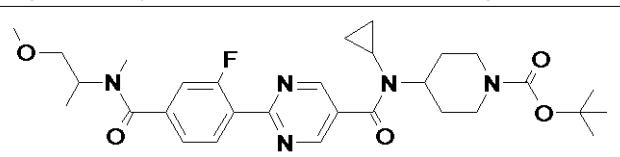
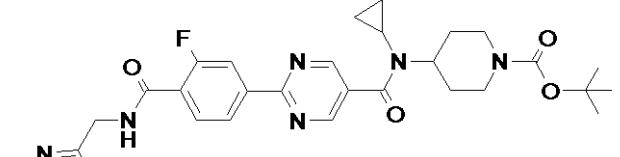
129	 <p>4-(シクロプロピル-[2-[3-フルオロ-4-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルト-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	582 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
130	 <p>4-(シクロプロピル-[2-[3-フルオロ-4-(2-メトキシ-1-メチル-エチルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	556 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
131	 <p>4-[シクロプロピル-(2-[3-フルオロ-4-[(テトラヒドロ-フラン-3-イルメチル)-カルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	568 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
132	 <p>4-((2-[4-(シアノメチルメチルカルバモイル)-3-フルオロ-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	537 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)

10

20

30

40

133	 <p>4-(シクロプロピルメチル)-[2-(2-フルオロ-4-(4-メトキシ-1-カルボニル)-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	582 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	
134	 <p>4-(シクロプロピルメチル)-[2-(2-フルオロ-4-(2-メトキシメチル)-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	582 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)	10
135	 <p>4-[シクロプロピルメチル-(2-[2-フルオロ-4-[(2-メトキシ-1-メチルエチル)-メチルカルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	570 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)	20
136	 <p>4-[シクロプロピルメチル-(2-[3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-カルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	578 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)	30

137		554 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)	10
138		596 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)	
139		589 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)	20
140		537 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)	30

141	<p>4-(シクロプロピル)-[2-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	636 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)	10
142	<p>4-(シクロプロピル)-[2-[3-フルオロ-4-(2-トリフルオロメトキシ-エチルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	596 [M+H] <sup>+</sup>	0.54 (18)	20
143	<p>4-(シクロプロピル)-[2-[4-(2,4-ジメトキシフェニルカルバモイル)-2-フルオロ-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	620 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)	
144	<p>4-(シクロプロピル)-[2-[3-フルオロ-4-[(2-メチル-テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-カルバモイル]-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	582 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)	30

145		568 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)
146		568 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
147		560 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
148		582 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)

10

20

30

149		596 [M+H] <sup>+</sup>	0.54 (18)
150		604 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)
151		565 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)
152		582 [M+H] <sup>+</sup>	0.54 (18)

10

20

30

40

153	<p>4-(シクロプロピルメチル)-[2-(3-フルオロ-4-フェニルカルバモイル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	560 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (18)
154	<p>4-(シクロプロピルメチル)-[2-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	556 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
155	<p>4-(シクロプロピルメチル)-[2-[3-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	554 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)
156	<p>4-(シクロプロピルメチル)-[2-[3-フルオロ-4-(3-メトキシメチルフェニルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	604 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (18)

157	<p>4-[シクロプロピル-(2-[2-フルオロ-4-[(2-メトキシ-エチル)カルバモイル]-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	570 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
158	<p>4-[シクロプロピル-(2-[3-フルオロ-4-[(2-メチルテトラヒドロピラン-2-イル)カルバモイル]-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	596 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
159	<p>4-[シクロプロピル-(2-[2-フルオロ-4-[(6-メトキシ-2-ピリジル)カルバモイル]-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	591 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
160	<p>4-[シクロプロピル-(2-[3-フルオロ-4-[(2-メトキシ-エチル)カルバモイル]-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	556 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)

161	<p>4-[{2-[4-(2-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル)-3-フルオロフェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}-シクロプロピルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	563 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
162	<p>4-[シクロプロピル(2-[3-フルオロ-4-[(ピリミジン-5-イルメチル)カルバモイル]フェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	576 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
163	<p>4-[{2-[4-(3-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル)-3-フルオロフェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}-シクロプロピルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	563 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)

10

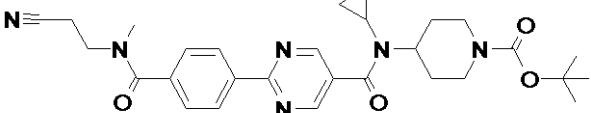
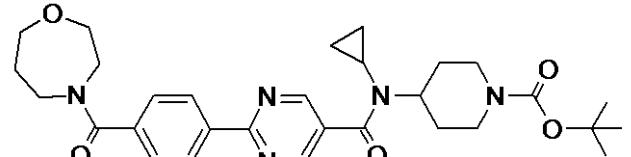
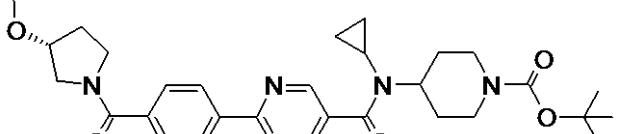
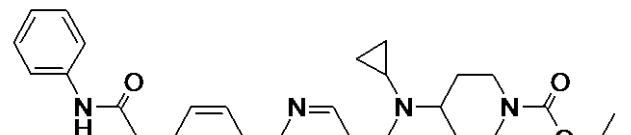
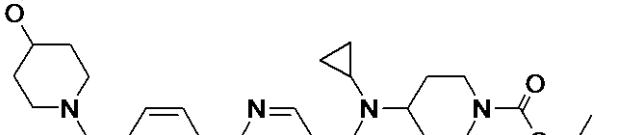
20

30

164	<p>4-(シクロプロピル)-{2-[3-フルオロ-4-(4-メトキシ-1-ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルトアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	582 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)	10
165	<p>4-[シクロプロピル-(2-{3-フルオロ-4-[(ピリジン-3-イルメチル)-カルバモイル]-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	575 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	20
166	<p>4-(シクロプロピル)-{2-[2-フルオロ-4-(メチル-ピリジン-3-イルメチル-カルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルトアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	589 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)	30
167	<p>4-(シクロプロピル)-{2-[3-フルオロ-4-(2-メトキシ-エチルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニルトアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	542 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	

168	<p>4-[シクロプロピル-(2-[3-フルオロ-4-[(2-ヒドロキシ-シクロヘキシルメチル)-カルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	596 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)	10
169	<p>4-[シクロプロピル-(2-[4-[(2-ヒドロキシ-シクロヘキシルメチル)-カルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	618 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)	20
170	<p>4-(シクロプロピル-{2-[4-(メチル-ピリジン-4-イルメチル-カルバモイル)-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	571 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)	30
171	<p>4-(シクロプロピル-{2-[4-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシルカルバモイル)-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	564 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)	30

172		552 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
173		552 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
174		573 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
175		537 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)
176		572 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)

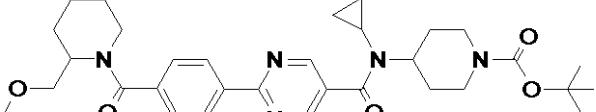
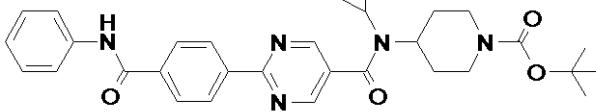
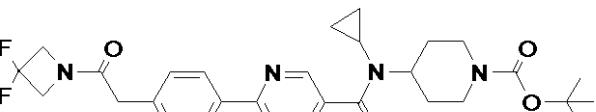
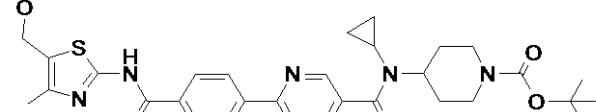
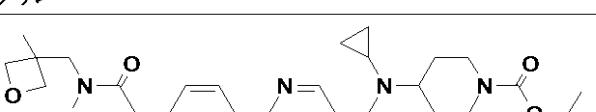
177		533 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
178		550 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
179		550 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
180		556 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
181		564 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)

10

20

30

40

182		578 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)
183		542 [M+H] <sup>+</sup>	0.54 (18)
184		556 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
185		607 [M+H] <sup>+</sup>	0.45 (18)
186		578 [M+H] <sup>+</sup>	0.46 (18)

10

20

30

40

187		541 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
188		616 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
189		592 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)
190		550 [M+H] <sup>+</sup>	0.46 (18)
191		591 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)

192		564 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)	10
193		578 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)	10
194		564 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	20
195		552 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	30
196		538 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	30

197		571 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
198		552 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
199		591 [M+H] <sup>+</sup>	0.46 (18)
200		551 [M+H] <sup>+</sup>	0.46 (18)

10

20

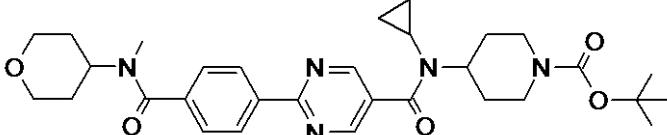
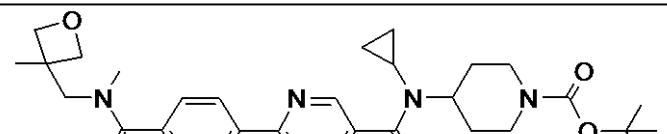
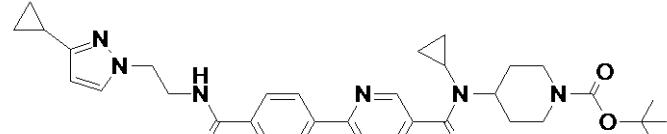
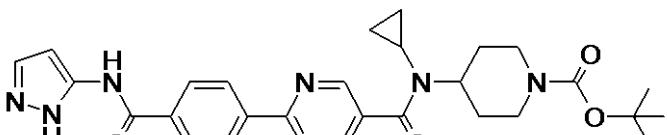
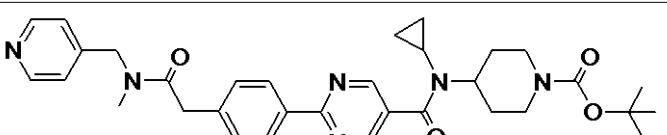
30

201	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-カルバモイル]-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	577 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
202	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[(メチル-(テトラヒドロ-フラン-3-イルメチル)-カルバモイル]-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	564 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)
203	<p>4-(シクロプロピル-[2-{4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	564 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
204	<p>4-(シクロプロピル-[2-{4-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	564 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)

10

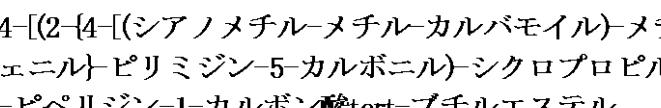
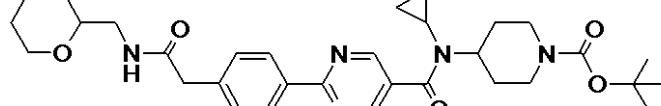
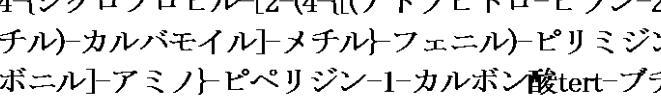
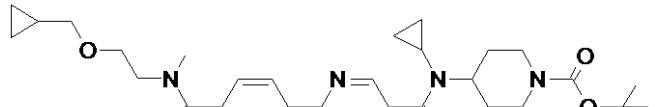
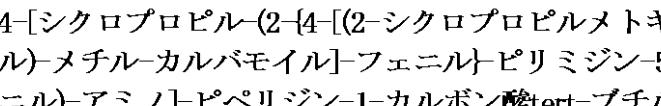
20

30

205		564 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	10
206		564 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)	20
207		600 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)	30
208		532 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	40
209		585 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)	

210	<p>4-[シクロプロピル-[2-(4-[(3-(1-ヒドロキシエチル)フェニルカルバモイル]メチル)フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	600 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)
211	<p>4-[2-{4-[2-(2-シアノピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル]-シクロプロピルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	559 [M+H] <sup>+</sup>	0.46 (18)
212	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[2-(2-メトキシメチル)ピロリジン-1-イル}-2-オキソエチル)フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	578 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
213	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[(テトラヒドロ-ピラン-4-イルカルバモイル]メチル}フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	564 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)

214	<p>4-[2-{4-[2-(2-シアノ-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル]-シクロプロピルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	559 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)	10
215	<p>4-[シクロプロピル-2-{4-[(ピリジン-2-イルメチル)-カルバモイル]-メチル}-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	571 [M+H] <sup>+</sup>	0.45 (18)	
216	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[2-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル}-フェニル}-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	550 [M+H] <sup>+</sup>	0.45 (18)	20
217	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[(3-ヒドロキシメチル)フェニルカルバモイル]-メチル}-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	586 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)	30

218		533 [M+H] <sup>+</sup>	0.45 (18)
219		578 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)
220		578 [M+H] <sup>+</sup>	0.54 (18)
221		519 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
222		564 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)

223	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル}-メチルカルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	552 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
224	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[2-(ピリジン-2-イルメチル)-メチル]カルバモイル}-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	557 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
225	<p>4-[シクロプロピル-(2-{4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-メチル]カルバモイル}-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	564 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
226	<p>4-(シクロプロピル-{2-[4-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	536 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)

227		578 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (18)	
228		547 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)	10
229		557 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)	20
230		536 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)	30
231		544 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)	40

232	<p>4-[シクロプロピル-(2-[4-(フルオロ-4-[(ピリダジン-3-イルメチル)-カルバモイル]-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	576 [M+H] <sup>+</sup>	0.47 (18)
233	<p>4-(シクロプロピル-[2-[4-(フルオロ-4-(3-メトキシメチルフェニルカルバモイル)-フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	604 [M+H] <sup>+</sup>	0.54 (18)
234	<p>4-[2-[4-(2-シアノエチル)メチルカルバモイル]-3-フルオロフェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]-シクロプロピルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	551 [M+H] <sup>+</sup>	0.49 (18)
235	<p>4-[シクロプロピル-(2-[4-(2-オキソエチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル)フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	578 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)

236	<p>4-[シクロプロピルメチル]-2-{4-[(2-メチル-4-(tert-ブチルカルバモイル)フェニル)メチル]ピリミジン-5(2H)-イル}-ピリジン-2-カルボン酸アミノ</p>	585 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
237	<p>4-[シクロプロピルメチル]-2-{4-[(2-メチル-4-(tert-ブチルカルバモイル)シクロペントル)メチル]ピリミジン-5(2H)-イル}-ピリジン-2-カルボン酸アミノ</p>	550 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)
238	<p>4-[シクロプロピルメチル]-2-{4-[(2,4-ジメトキシフェニル)カルバモイル]フェニル}-ピリミジン-5(2H)-イル-アミノ-ピペリジン-2-カルボン酸アミノ</p>	602 [M+H] <sup>+</sup>	0.56 (18)
239	<p>4-[{2-[4-(3-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル}-シクロプロピルアミノ]ピペリジン-2-カルボン酸アミノ</p>	545 [M+H] <sup>+</sup>	0.48 (18)

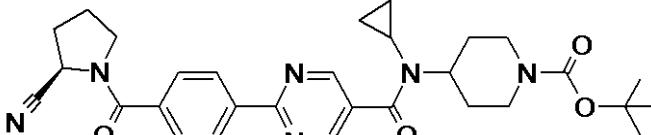
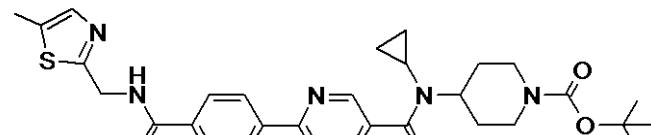
240	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[4-(3-メトキシフェニルメチルアミノ)フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	586 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (18)
241	<p>4-[シクロプロピルメチル]-{2-[4-[(ピリジン-4-イルメチル)カルバモイル]フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	557 [M+H] <sup>+</sup>	0.5 (18)
242	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	550 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
243	<p>4-(シクロプロピルメチル)-{2-[4-(2-メトキシエチルカルバモイル)フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	524 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (18)
244	<p>4-[シクロプロピルメチル]-{2-[4-[(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)カルバモイル]フェニル]-ピリミジン-5-カルボニル}-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	550 [M+H] <sup>+</sup>	0.53 (18)

10

20

30

40

245		545 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)
246		577 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (18)

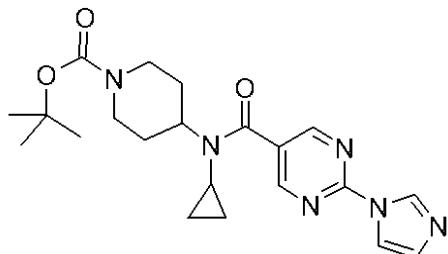
## 【0291】

(例247)

4-[シクロプロピル-(2-{4-[5-メチルチアゾール-2-イルメチル}-カルバモイル]-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

## 【化200】



30

N-メチル-2-ピロリジノン(10mL)中、4-[{(2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.0g)、イミダゾール(0.52g)およびエチルジイソプロピルアミン(2.0mL)の混合物を100度で12時間攪拌する。冷却後、水を添加し、沈殿物を濾別し、水で洗浄して、所望の生成物を得る。LC(19): t<sub>R</sub> = 1.29分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 413 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0292】

(例248~257)

これらのそれぞれのアミンおよびカルボン酸からの、表9のアミドの合成のための一般的手順。

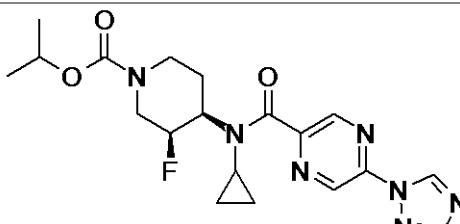
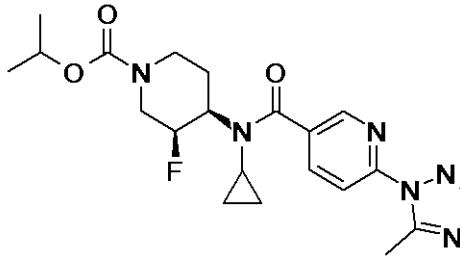
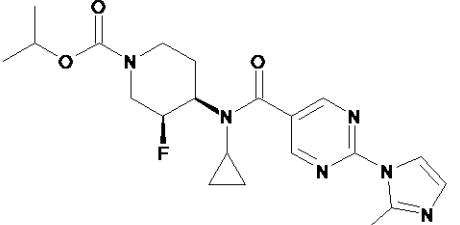
アミン(約5mg)およびカルボン酸(約6~10mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド(0.2mL)中、トリエチルアミン(0.015mL)およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3mg)と合わせ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(20mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.2mL)中に添加し、室温で18時間攪拌する。生成物アミドを分取HPLCで精製する。

40

## 【0293】

【表13】

表9:

Ex.	構造	MS (APCI) m/z [M+H] <sup>+</sup>	HPLC t <sub>R</sub> (方法 22) [分]	
248	 <p>(3S,4R)-4-[シクロプロピル-(5-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(絶対立体配置は任意に割り当てられる)</p>	418	2.70	10
249	 <p>(3S,4R)-4-[シクロプロピル-[6-(5-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(絶対立体配置は任意に割り当てられる)</p>	432	2.98	20
250	 <p>(3S,4R)-4-[シクロプロピル-[2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(絶対立体配置は任意に割り当てられる)</p>	431	3.77	30

251	<p>(3R,4S)-4-{シクロプロピル-[2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(絶対立体配置は任意に割り当てられる)</p>	431	3.62	10
252	<p>(3S,4R)-4-{シクロプロピル-[6-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル(絶対立体配置は任意に割り当てられる)</p>	431	3.70	20
253	<p>4-[シクロプロピル-(5-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル</p>	400	4.65	30

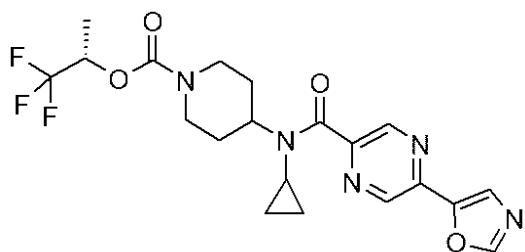
254		413	4.17	10
255		414	4.28	20
256		413	3.97	30
257		418	3.56	40

【0294】

(例258)

4-[シクロプロピル-(5-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ピラジン-2-カルボニル]-アミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸(5)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチルエステル

## 【化 2 0 1】



炭酸 4 - ニトロ - フェニルエステル ( S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル -  
エチルエステル ( 83 mg ) を、 5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン  
酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドトリフルオロ酢酸塩 ( ジクロロメタン  
中、 トリフルオロ酢酸で処理し、 反応混合物を濃縮して、 例 12 から得る ; 110 mg )  
および N , N - ジイソプロピル - エチルアミン ( 110  $\mu\text{L}$  ) のテトラヒドロフラン ( 2  
mL ) 溶液に室温で添加する。溶液を室温で終夜攪拌する。酢酸エチルを添加し、溶液を  
1M の NaOH 水溶液、水、およびブライൻで洗浄する。この有機溶液を乾燥させ ( Mg  
 $\text{SO}_4$  ) 、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて ( シクロヘキサン  
/ 酢酸エチル 1 : 1 0 : 1 ) 、表題化合物を得る。 LC ( 方法 23 ) :  $t_R = 0.98$   
分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m/z = 454 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/EP2013/065862
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D401/14 C07D413/14 C07D401/12 C07D405/12 C07D413/12 C07D417/12 A61K31/4525 A61K31/454 A61K31/4545 A61P3/00 <b>ADD.</b> <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> <b>C07D</b>				
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>				
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> <b>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data</b>				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
A	WO 2007/116229 A1 (PROSIDION LTD [GB]; BERTRAM LISA SARAH [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR () 18 October 2007 (2007-10-18) page 1, line 4 - line 7 examples 1-46 claim 1 ----- WO 2011/044001 A1 (IRM LLC; AZIMIOARA MIHAI [US]; COW CHRISTOPHER [US]; EPPLE ROBERT [US]) 14 April 2011 (2011-04-14) paragraph [0002] table 1 claim 1 ----- -/-/			1-17
				1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
<small>* Special categories of cited documents :</small> <small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small> <small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small> <small>"L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</small> <small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small> <small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small> <small>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</small> <small>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</small> <small>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</small> <small>"&amp;" document member of the same patent family</small>				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
16 August 2013		22/08/2013		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <b>Koch, Kristian</b>		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/065862
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	<p>WO 2012/168315 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US]; HECKEL) 13 December 2012 (2012-12-13) Intermediate 16; page 86 Intermediate 18; page 87</p> <p>-----</p>	1-5,7-9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/065862

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2007116229 A1	18-10-2007	AU	2007235673 A1	18-10-2007
		BR	PI0710839 A2	23-08-2011
		CA	2646676 A1	18-10-2007
		EP	2013201 A1	14-01-2009
		JP	2009532453 A	10-09-2009
		KR	20080109075 A	16-12-2008
		NZ	571869 A	25-11-2011
		US	2009221639 A1	03-09-2009
		WO	2007116229 A1	18-10-2007
<hr/>				
WO 2011044001 A1	14-04-2011	AR	078550 A1	16-11-2011
		AU	2010303780 A1	12-04-2012
		CA	2774573 A1	14-04-2011
		CN	102686579 A	19-09-2012
		EA	201200570 A1	30-11-2012
		EP	2486033 A1	15-08-2012
		JP	2013507366 A	04-03-2013
		KR	20120092629 A	21-08-2012
		TW	201124400 A	16-07-2011
		US	2011245220 A1	06-10-2011
		UY	32937 A	31-05-2011
		WO	2011044001 A1	14-04-2011
<hr/>				
WO 2012168315 A1	13-12-2012	US	2013143892 A1	06-06-2013
		WO	2012168315 A1	13-12-2012

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	

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

- (74)代理人 100082005  
弁理士 熊倉 穎男
- (74)代理人 100084663  
弁理士 箱田 篤
- (74)代理人 100093300  
弁理士 浅井 賢治
- (74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777  
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796  
弁理士 服部 博信
- (72)発明者 ノゼ ベルント  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテンツ内
- (72)発明者 エックハルト マティアス  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテンツ内
- (72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ランクコープフ エルケ

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 17

3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

コーポレート パテンツ内

(72)発明者 アシュウィーク ニール ジェイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92130 サン デイエゴ エル カミノ リアル 12

780 ニューロクライン バイオサイエンシス インコーポレイテッド内

(72)発明者 ハリオット ニコル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92130 サン デイエゴ エル カミノ リアル 12

780 ニューロクライン バイオサイエンシス インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC12 CC22 CC28 CC29 CC34 CC41

CC52 CC54 CC57 CC58 CC62 CC72 CC75 CC78 DD10 DD12

DD25 DD52 EE01

4C084 AA19 NA14 ZA701 ZA702 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352 ZC411 ZC412

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC36 BC38 BC69 BC73 BC75 BC82

GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZC33

ZC35 ZC41