

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6094578号  
(P6094578)

(45) 発行日 平成29年3月15日 (2017. 3. 15)

(24) 登録日 平成29年2月24日 (2017. 2. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04 (2006. 01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06

請求項の数 13 (全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-514056 (P2014-514056)  
 (86) (22) 出願日 平成24年6月6日 (2012. 6. 6)  
 (65) 公表番号 特表2014-516070 (P2014-516070A)  
 (43) 公表日 平成26年7月7日 (2014. 7. 7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/060729  
 (87) 国際公開番号 W02012/168315  
 (87) 国際公開日 平成24年12月13日 (2012. 12. 13)  
 審査請求日 平成27年6月5日 (2015. 6. 5)  
 (31) 優先権主張番号 11169297.6  
 (32) 優先日 平成23年6月9日 (2011. 6. 9)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 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  
 シュレンクテル ハフツング  
 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  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

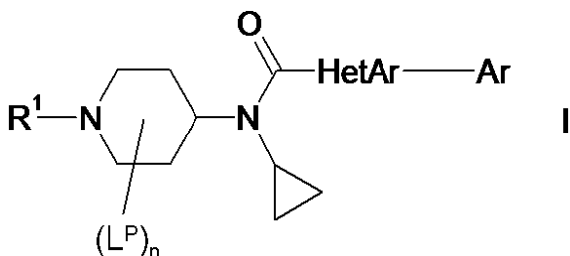
(54) 【発明の名称】 代謝性障害の治療のための G P R 1 1 9 モジュレーターとしての置換ピペリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



[ 式中、

$R^1$  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 員の芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、互いに独立に、 $L^A$  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、前記芳香族複素環は、基  $R^2$  で置換されていてもよく、

各  $R^N$  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 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 または 6 員の芳香族複素環であり、

各芳香族複素環は、 $L^Q$ 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、

$Ar$ は、フェニル環、テトラゾリル環ならびに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員の芳香族複素環からなる群から選択され、前記フェニル環、テトラゾリル環、および芳香族複素環のそれぞれは、互いに独立に、 $L^{Ar}$ 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、

$L^{Ar}$ は、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $NO_2$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-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、各アルキル基は、F、Cl、およびCN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、

$L^Q$ は、F、Cl、および $C_{1-4}$ -アルキルから選択され、

$R^2$ は、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルおよびアリールから選択され、

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

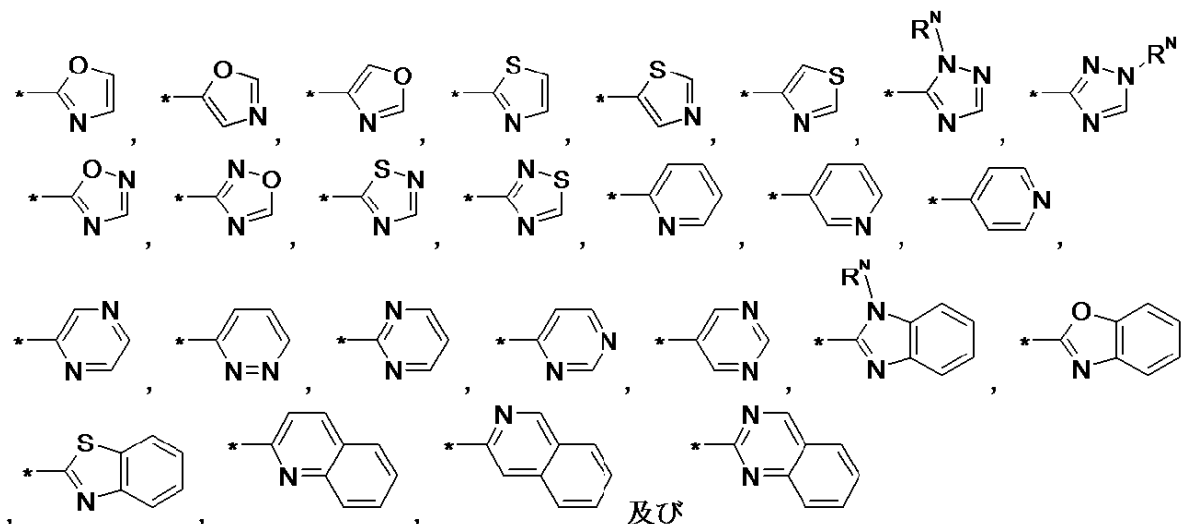
$n$ は、0、1、2、3または4から選択される整数である]

の化合物またはその塩。

#### 【請求項2】

$R^1$ が、

#### 【化2】



からなる群から選択され、

各環が、1個の置換基 $L^{Ar}$ で置換されていてもよく、各基が、1個の置換基 $R^2$ で置換されていてもよく、

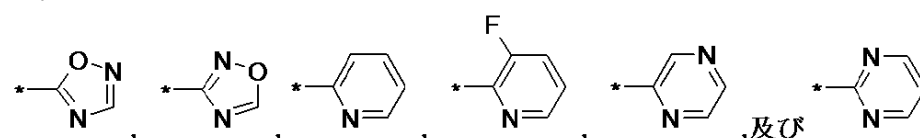
$R^2$ 、 $R^N$ および $L^{Ar}$ が、請求項1に記載の通りである、

請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

$R^1$ が、

#### 【化3】



からなる群から選択され、

各環が、F、NC-、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $F_3C$ -、 $C_{1-3}$ -アルキル-O- およびフェニルからなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

n が 0 または 1 であり、 $L^P$  が F 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】**

A r が、フェニル、テトラゾリル、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芳香族複素環からなる群から選択され、

前記フェニルおよび芳香族複素環が、 $L^{Ar}$ 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、

芳香族複素環において、1 個の NH 基の H - 原子が、R<sup>N</sup>によって置き換えられていてもよく、

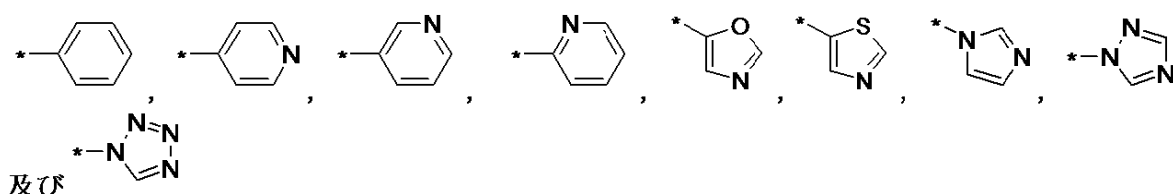
R<sup>N</sup>およびL<sup>Ar</sup>が請求項1に記載の通りである、

請求項 1、2、3 または 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 6】**

A r が、

【化 4】

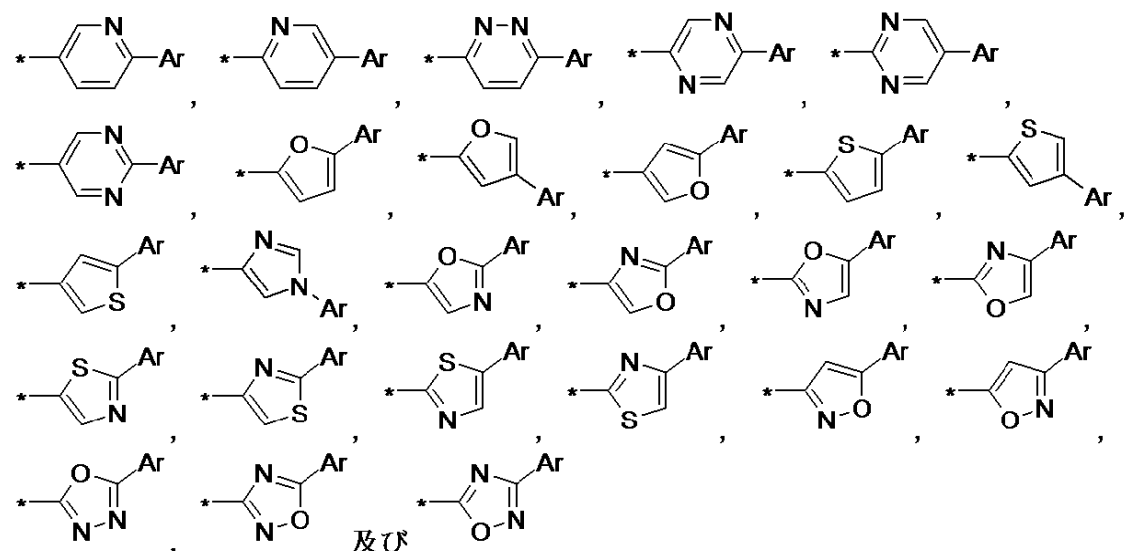


からなる群から選択され、前述の基のそれぞれが、 $\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、および $\text{SO}_2\text{CH}_3$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、1個のF原子で追加的に置換されていてもよい、請求項1、2、3、または4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 7】

H e t A r - A r が、

## 【化 5】

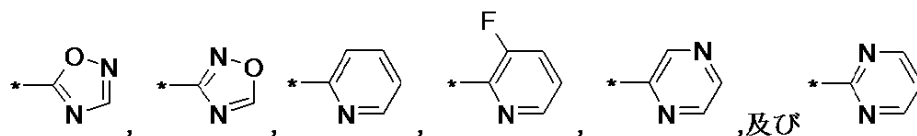


からなる群から選択され、各環が、 $L^Q$ から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、Arが請求項1、5または6に記載の通りであり、 $L^Q$ が請求項1に記載の通りである、請求項1から6のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

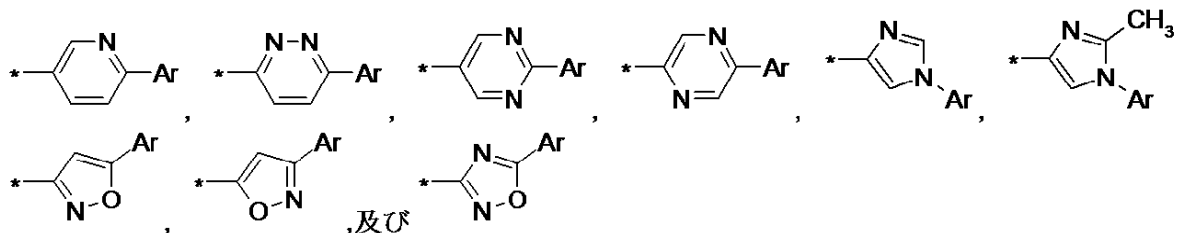
 $R^1$  が、

## 【化 6】



からなる群から選択され、 $R^1$ が、 $C_{1-4}$ -アルキル-、シクロプロピル、 $F_3C$ -、またはフェニルで置換されていてもよく、 $HetAr-Ar$ が、

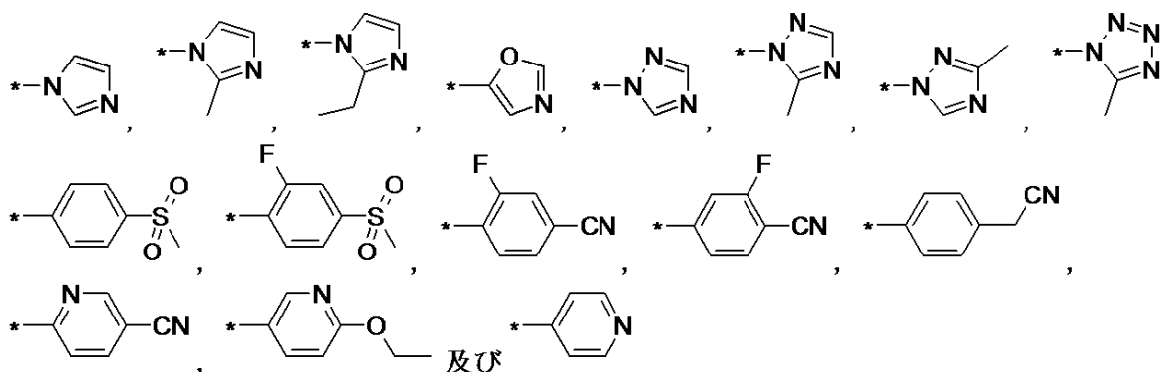
## 【化 7】



10

からなる群から選択され、 $Ar$ が、

## 【化 8】



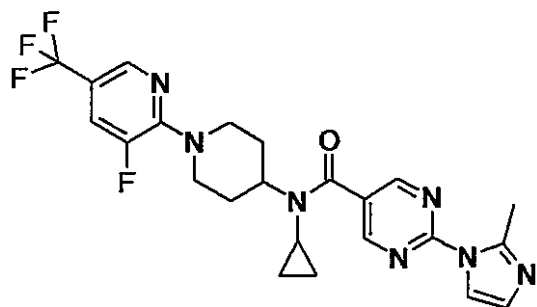
20

からなる群から選択され、 $L^P$ がFであり、 $n$ が0または1である、請求項1に記載の式Iの化合物。

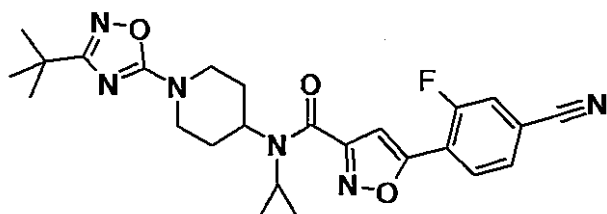
30

## 【請求項 9】

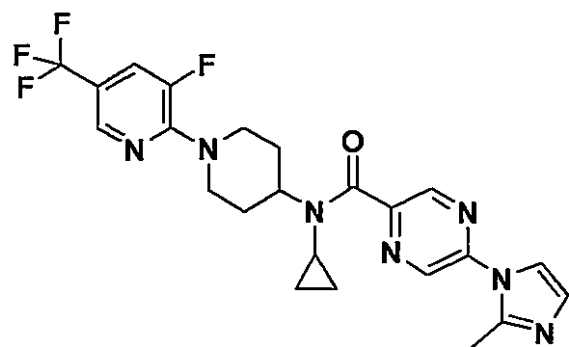
【化 9】



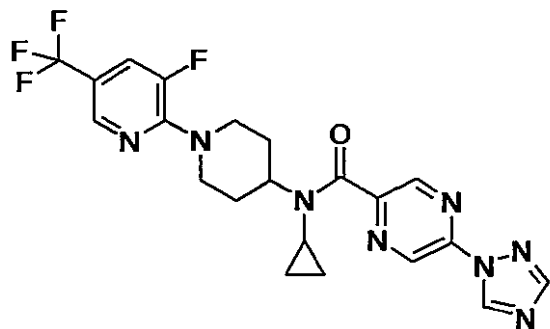
10



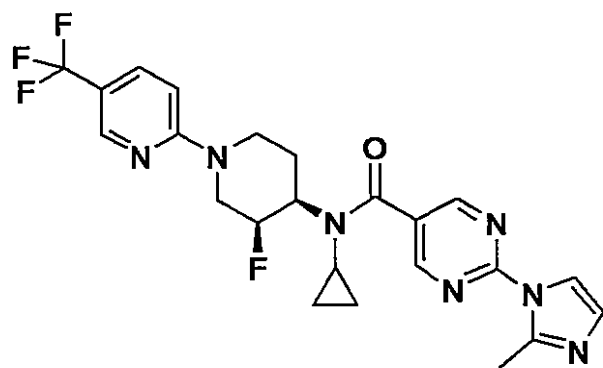
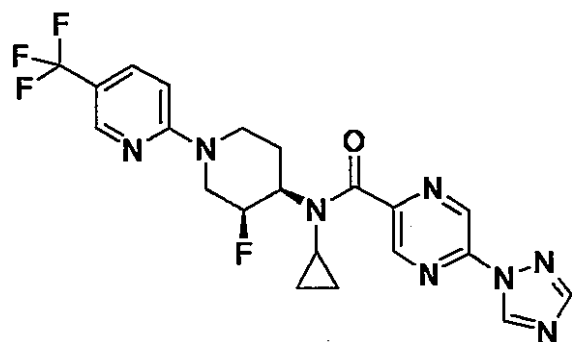
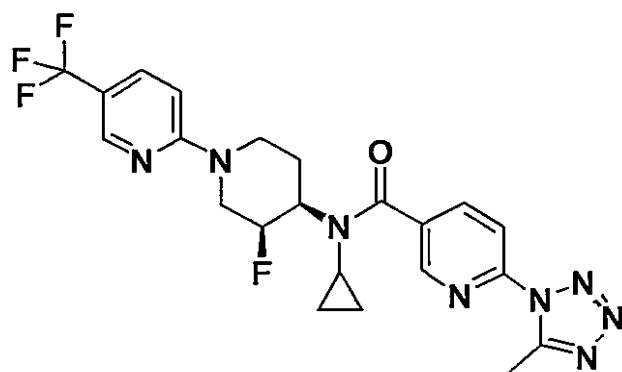
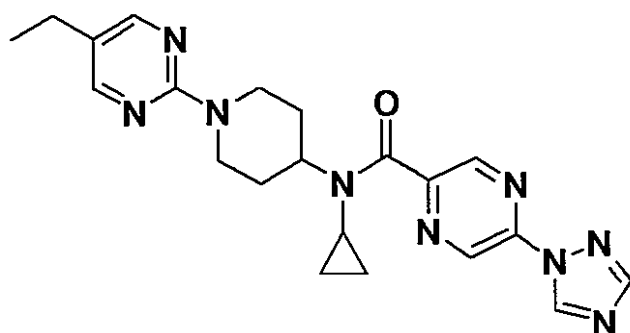
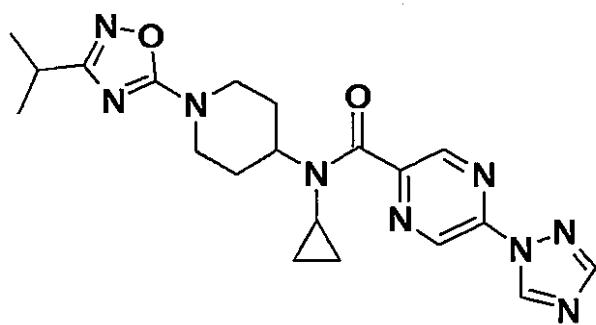
20



30



40

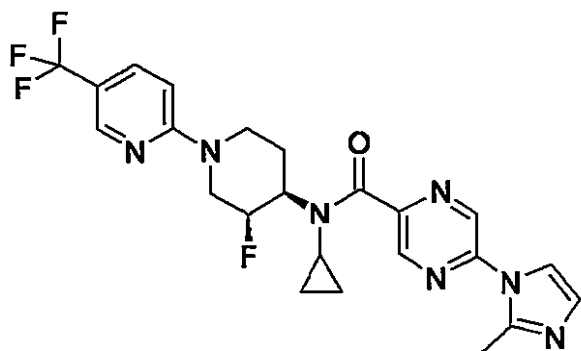


10

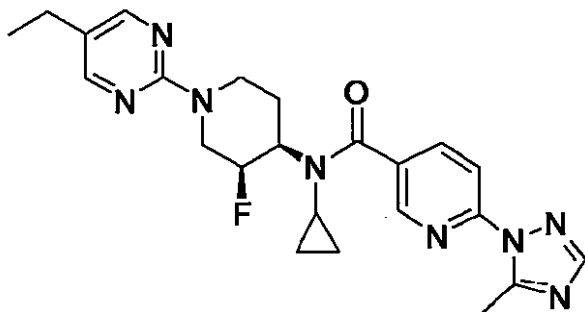
20

30

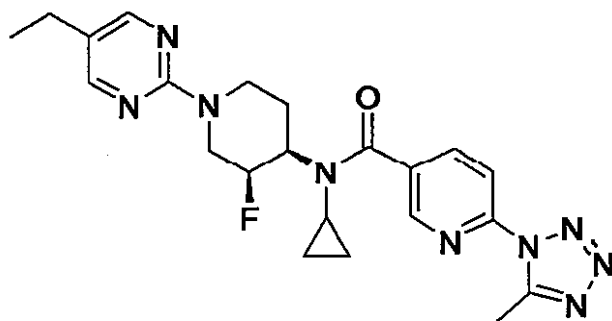
40



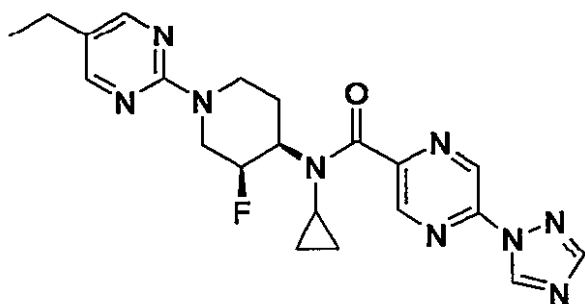
10



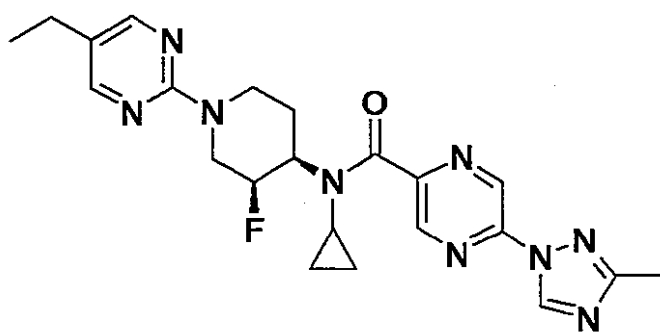
20



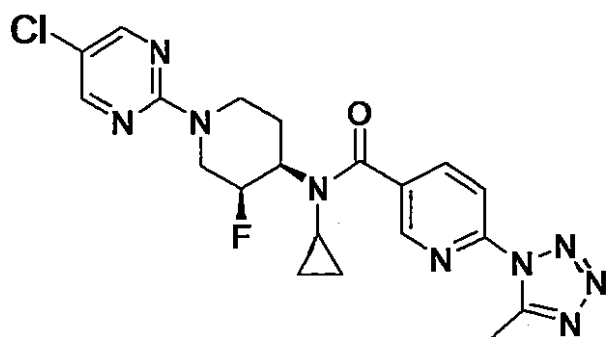
30



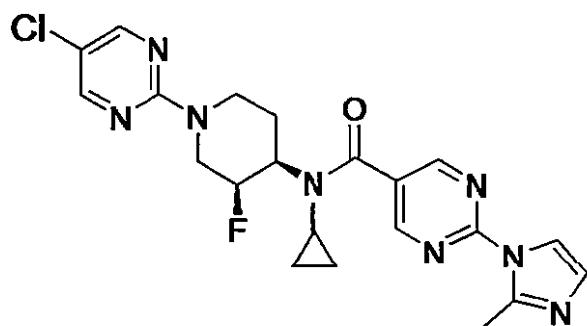
40



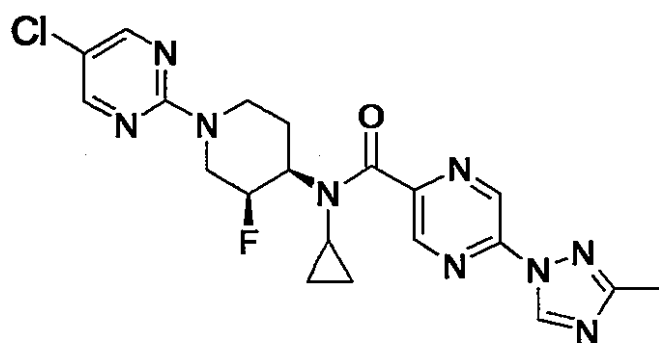
10



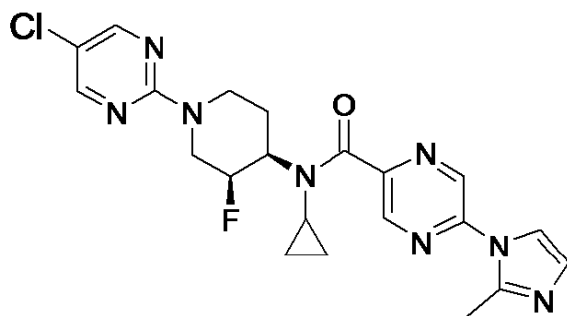
20



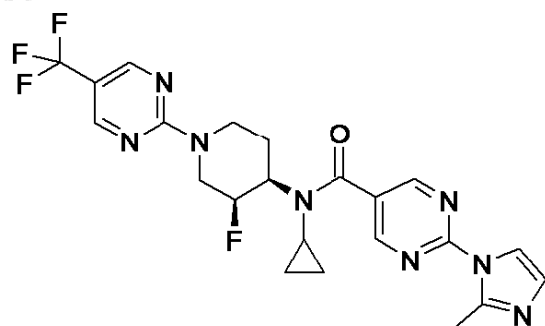
30







及び



10

20

からなる群から選択される、請求項 1 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 10】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 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 のいずれか 1 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ための医薬組成物であって、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を含むことを特徴とする、医薬組成物。

30

【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 12 に記載の医薬組成物。

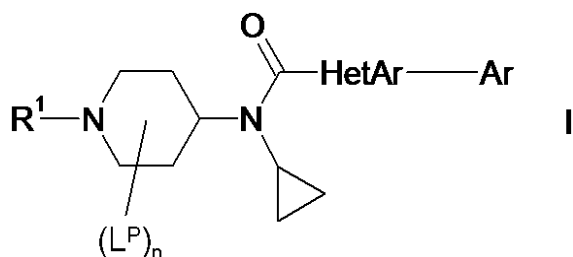
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新しい化合物、特に式 I

【化 1】



40

【式中、 $R^1$ 、 $L^P$ 、HetAr、Ar 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

50

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】

【0002】

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、1200万人以上の糖尿病患者が存在し、毎年600,000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、腎不全および切断の最も一般的な原因になっている。さらに、2型糖尿病は、2倍から5倍高い心血管疾患の危険性に関連している。

10

UKPDS研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study)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(HbA1c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。

20

【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/糖尿病症候群に關与する分子機構は、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変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關与する。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。

30

【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、100mg/dL(2.6mmol/L)未満であり、最適なHDLコレステロールレベルは、40mg/dL(1.02mmol/L)以上であり、望ましいトリグリセリドレベルは、150mg/dL(1.7mmol/L)未満である。

40

【0005】

GPR119は、主に膵臓のベータ細胞、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

50

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。膵臓、特に膵臓の細胞における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. 2005, 744-751、Cell Metabolism 2006, 167-175、Endocrinology 2007, 2601-9)。現在、GPR119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ことが示されている。GPR119ノックアウト動物は、GPR119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ン分泌の両方が、GPR119受容体に依存して決まることを示している。さらにGPR119作動薬は、Sprague Dawleyラット食物摂取を低減し、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、GPR119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。

#### 【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  $\beta$ -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.

#### 【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GPR119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GPR119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。

本発明のさらなる目的は、Gタンパク質共役受容体GPR119に対してインビトロおよび/またはインビボ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GPR119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種の化合物を含む医薬組成物を提供することである。

10

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、当業者に明らかになる。

#### 【課題を解決するための手段】

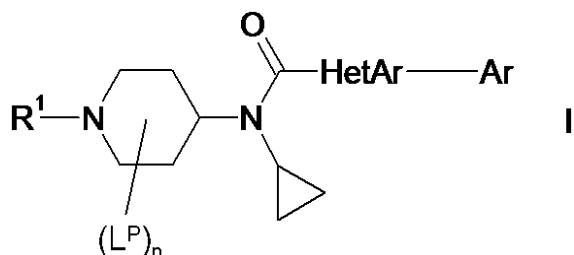
20

#### 【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。

したがって、第一の態様では、本発明は、式I

#### 【化2】



30

[式中、

R¹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員の芳香族複素環からなる基R¹-G1から選択され、前記芳香族複素環に第2の炭素環が縮合していてもよく、前記第2の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5員または6員であり、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していてもよく、前記第2の炭素環において、1個または2個の-CH₂-基は、-N(R<sup>N</sup>)-、-C(=O)-、-S(=O)-または-S(=O)₂-によって置き換えられていてもよく、

40

前記芳香族複素環および/または第2の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、L<sup>Ar</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、

前記芳香族複素環または前記第2の炭素環は、基R²で置換されていてもよく、

#### 【0010】

各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)₂-からなる基R<sup>N</sup>-G1から選択され、

HetAr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または6員の芳香族複素環からなる基HetAr-G1から選択され、

各芳香族複素環は、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

50

、  
Ar は、フェニル環、テトラゾリル環ならびに 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 員の芳香族複素環からなる基 Ar - G 1 から選択され、前記フェニル環または芳香族複素環に第 2 の炭素環が縮合していてもよく、前記第 2 の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5 員または 6 員であり、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していてもよく、前記第 2 の炭素環において、1 個または 2 個の -CH<sub>2</sub>- 基は、-N(R<sup>N</sup>)-、-C(=O)-、-S(=O)- または -S(=O)<sub>2</sub>- によって置き換えられていてもよく、

前記フェニル環、芳香族複素環および / または第 2 の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、L<sup>Ar</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、  
前記フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環または第 2 の炭素環は、基 T で置換されていてもよく、

#### 【0011】

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 - G 1 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、

#### 【0012】

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 員の芳香族炭素環であり、  
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 -CH<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 -CH- 基は、N によって置き換えられており、  
各アリール、ヘテロアリールまたは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、

#### 【0013】

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> - G 1 から選択され、  
各アルキルおよびシクロアルキル(cylcoalkyl)基は、F、OH、CN、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-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、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 -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<sub>1-4</sub>-アルキル、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N、OH 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、

10

20

30

40

50

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員の芳香族炭素環であり

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、

【0014】

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>3-5</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(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いる)(F、C<sub>1-4</sub>-アルキル、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N、OH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い)を形成し、

L<sup>Ar</sup>は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>-アルキル-、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、

【0015】

R<sup>2</sup>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R<sup>2</sup>-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、

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員の芳香族炭素環であり

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-CH<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-CH-基は、Nによって置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールまたは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、

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(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。

【0016】

10

20

30

40

50

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もよい医薬組成物に関する。

#### 【 0 0 1 7 】

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 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。

10

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。

#### 【 0 0 1 8 】

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。

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。

20

#### 【 0 0 1 9 】

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 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 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。

さらなる一態様では、本発明は、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】

#### 【 0 0 2 0 】

別段指定されない限り、基、残基および置換基、特に、 $R^1$ 、 $R^N$ 、HetAr、Ar、 $R^2$ 、T、 $R^{NT1}$ 、 $R^{NT2}$ 、 $L^{Ar}$ 、 $L^P$ 、 $L^Q$ 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  $R^N$ 、 $L^{Ar}$ 、 $L^P$  または  $L^Q$  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

$R^1$  :

$R^1 - G 1$  :

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

#### 【 0 0 2 1 】

$R^1 - G 2$  :

別の実施形態によれば、基  $R^1$  は、N、 $NR^N$ 、O および S から互いに独立に選択される

50

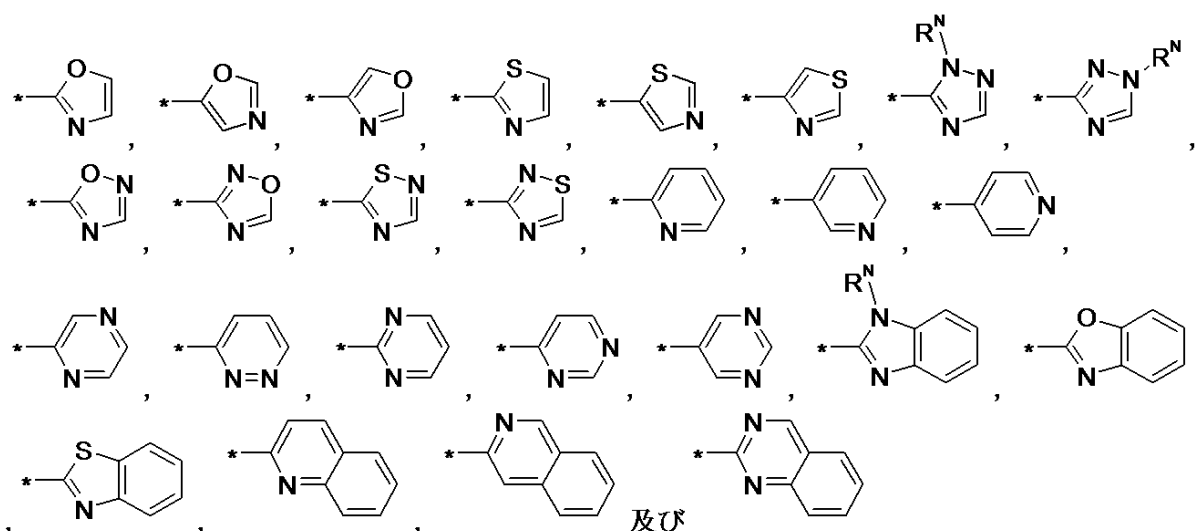
2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員の芳香族複素環、ならびに 1 個または 2 個の N 原子を含有する 6 員の芳香族複素環からなる基  $R^1$  - G 2 から選択され、前記 5 員および 6 員の芳香族複素環に第 2 の炭素環が縮合していてもよく、前記第 2 の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5 員または 6 員であり、N、 $NR^N$ 、O および S から互いに独立に選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第 2 の炭素環において、1 個または 2 個の  $-CH_2-$  基は、 $-N(R^N)-$ 、 $-C(=O)-$  または  $-S(=O)_2-$  によって置き換えられていてもよく、  
 前記芳香族複素環および / または第 2 の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、 $L^{Ar}$  から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、  
 前記芳香族複素環または前記第 2 の炭素環は、基  $R^2$  で置換されていてもよい。

10

【0022】

 $R^1$  - G 3 :別の実施形態によれば、基  $R^1$  は、

【化 3】



20

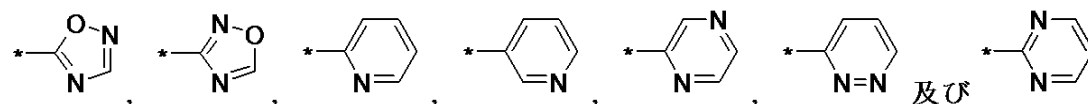
からなる基  $R^1$  - G 3 から選択され、  
 各環は、1 個の置換基  $L^{Ar}$  で置換されていてもよく、各基は、1 個の  $R^2$  で置換されていてもよい。

30

【0023】

 $R^1$  - G 4 :別の実施形態によれば、基  $R^1$  は、

【化 4】



からなる基  $R^1$  - G 4 から選択され、  
 各環は、1 個の  $L^{Ar}$  で置換されていてもよく、各基は、1 個の  $R^2$  で置換されていてもよい。

40

 $R^1$  - G 5 :別の実施形態において、基  $R^1$  は、

【化 5】



からなる基  $R^1$  - G 5 から選択され、  
 各環は、1 個の  $R^2$  で置換されていてもよい。

【0024】

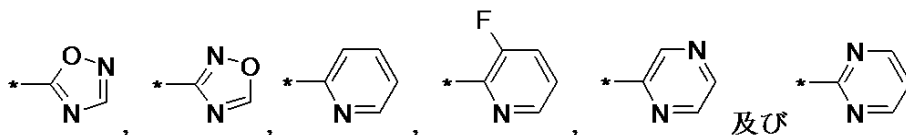
50



R<sup>1</sup> - G 5 a :

別の実施形態において、基  $R^1$  は、

【化 6】



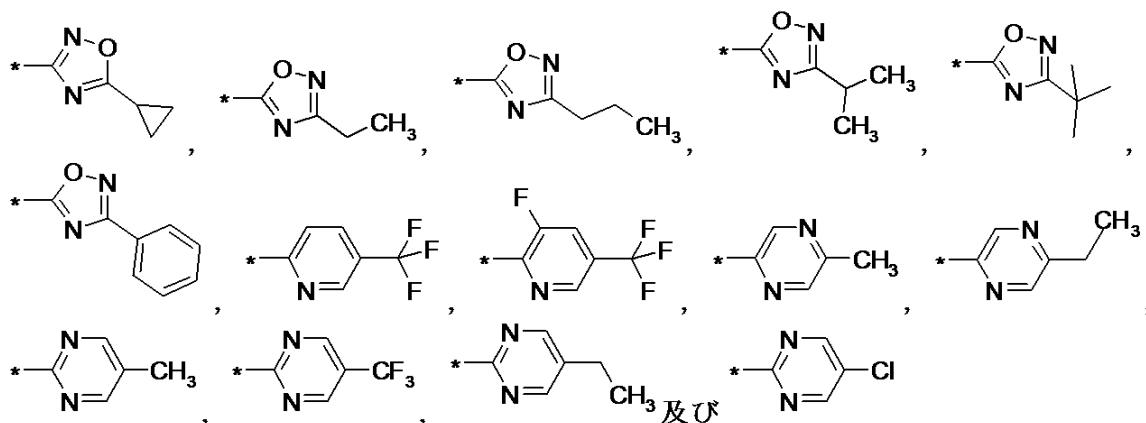
からなる基  $R^1 - G5a$  から選択され、  
各環は、1 個の  $R^2$  で追加的に置換されていてもよい。

【 0 0 2 5 】

R<sup>1</sup> - G 6 :

別の実施形態において、基  $R^1$  は、

【化 7】



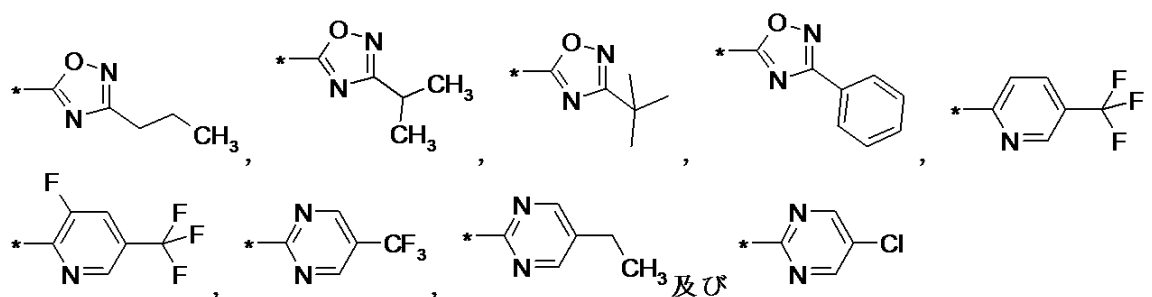
からなる基  $R^1 - G6$  から選択される。

【 0 0 2 6 】

R<sup>1</sup> - G 7 :

別の実施形態において、基  $R^1$  は、

【化 8】



からなる基 R<sup>1</sup> - G<sup>7</sup> から選択される。

【 0 0 2 7 】

 $R^N$ 
$$R^N - G_1 :$$

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  $R^N - G1$  から選択される。

$$R^N - G^2 :$$

別の実施形態では、基  $R^N$  は、H、メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニルおよびメチルスルホニルからなる基  $R^N - G_2$  から選択される。

$$R^N - G_3 :$$

別の実施形態では、基  $R^N$  は、H、メチル、メチルカルボニルおよびメチルスルホニルからなる基  $R^N - G3$  から選択される。

【 0 0 2 8 】

H e t A r :

H e t A r - G 1 :

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

【 0 0 2 9 】

H e t A r - G l a :

別の実施形態において、基 Het Ar 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、フラニレン、チオフエニレン、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 (isoxazylene)、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 Het Ar - G1a から選択される。

10

【 0 0 3 0 】

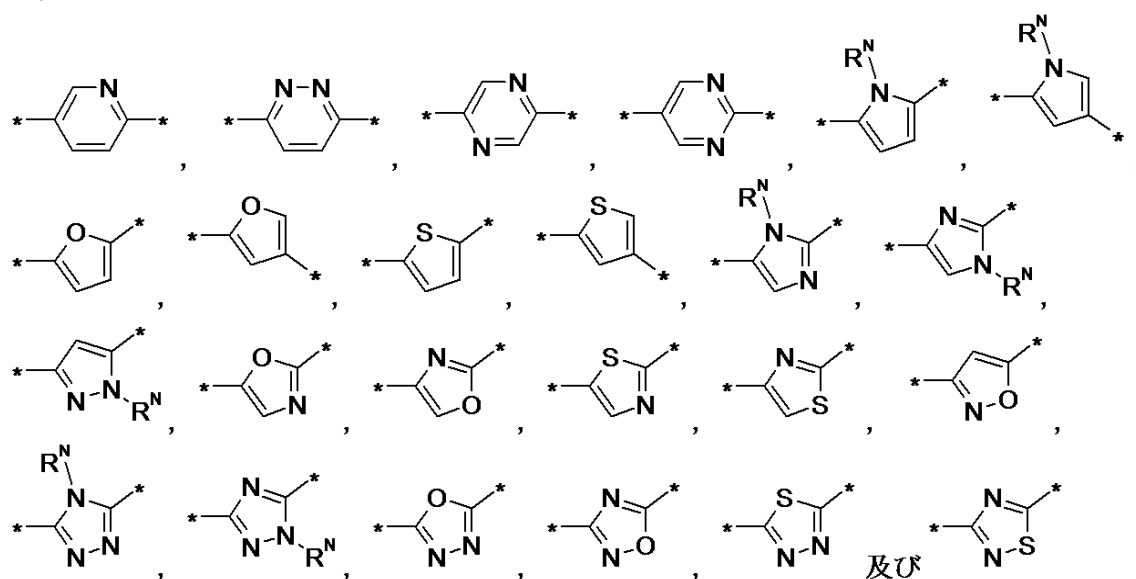
H e t A r - G 1 b :

別の実施形態では、基 H e t A r 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、イミダゾリレン、イソキサゾリレンおよびオキサジアゾリレンからなる基 H e t A r - G 1 b から選択される。

H e t A r - G 2 :

別の実施形態では、基 H e t A r は、

【化 9】



20

30

からなる基 H e t A r - G 2 から選択され、

各環は、 $L^Q$ 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。

【 0 0 3 1 】

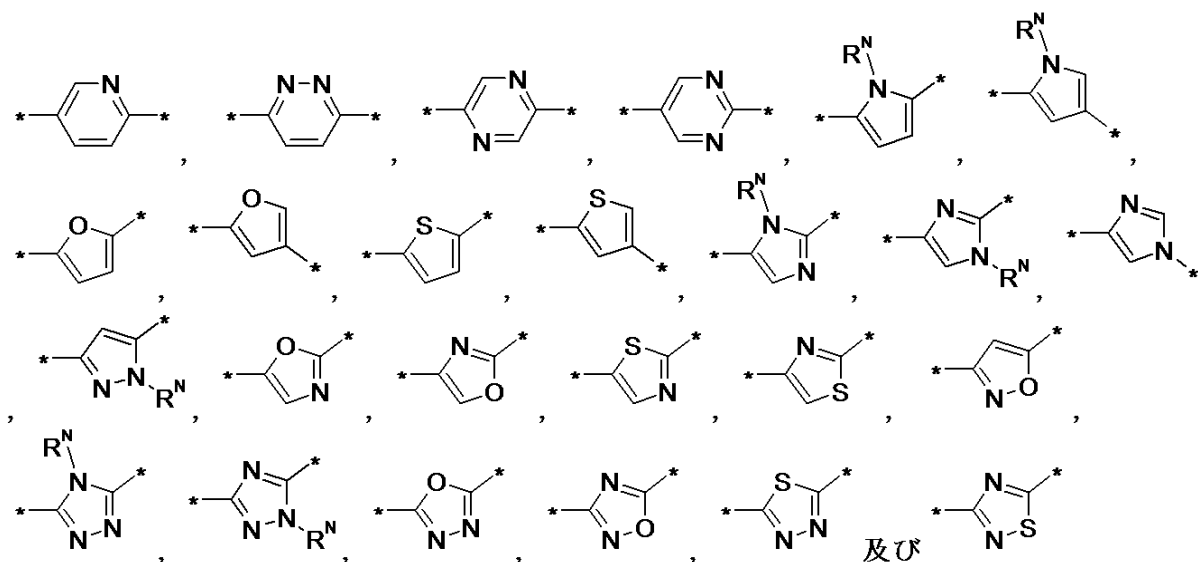
H e t A r - G 2 a :

別の実施形態において、基 H e t A r は、

40

【 0 0 3 2 】

## 【化 10】



10

からなる基 HetAr - G2a から選択され、  
各環は、 $L^Q$  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。

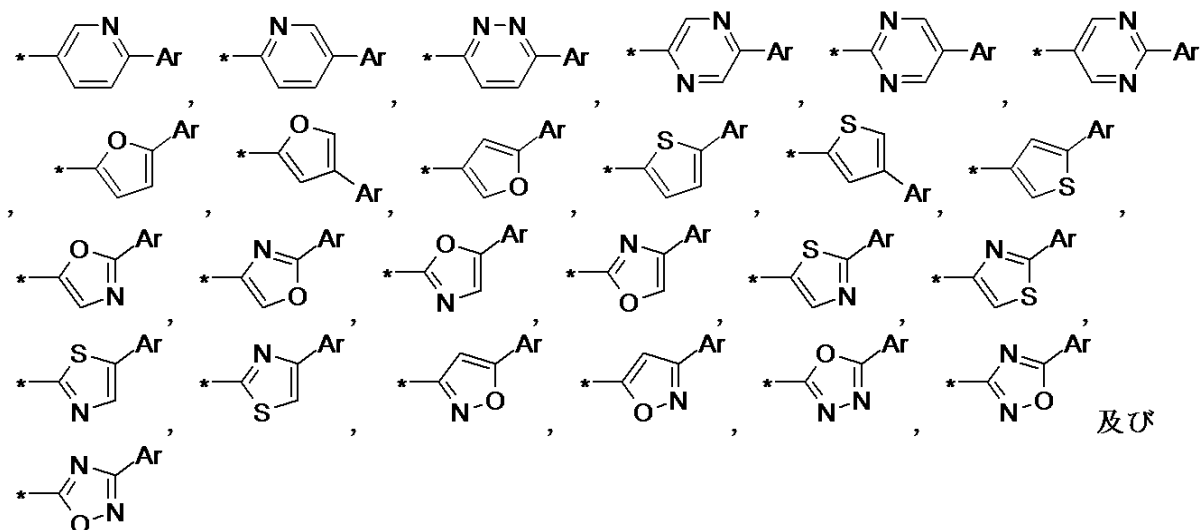
## 【0033】

20

HetAr - G3 :

別の実施形態において、基 HetAr は、

## 【化 11】



30

からなる基 HetAr - G3 から選択され、  
残基 Ar および  $-C(=O)N(^{\circ}Pr)-(^{*})$  の結合点は、明示的に示され、各環は、 $L^Q$  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、  
Ar は本明細書で先および以下に定義されている。

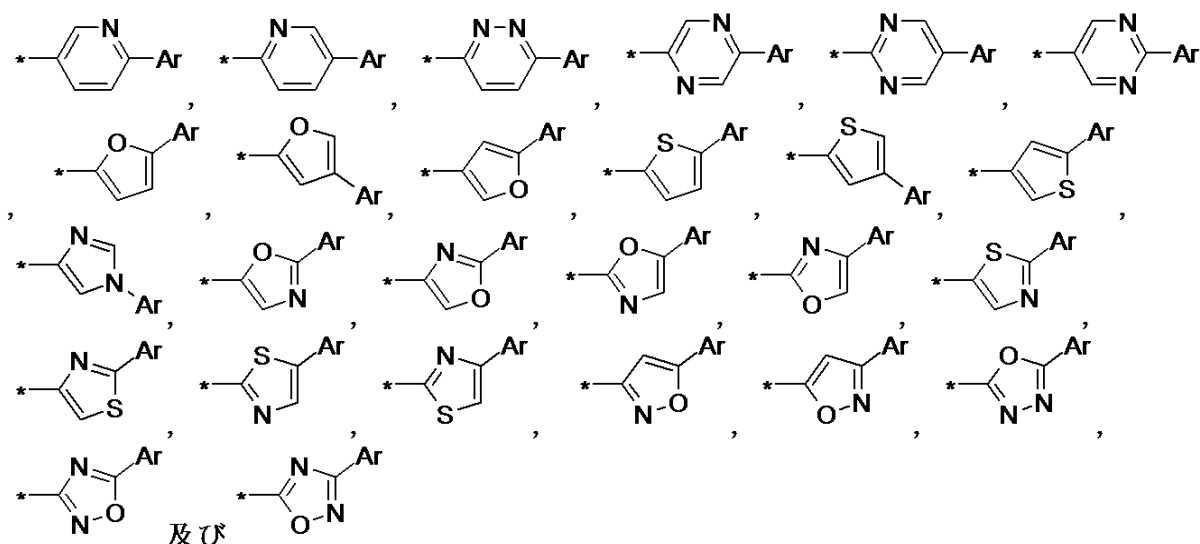
40

## 【0034】

HetAr - G3a :

別の実施形態において、基 HetAr は、

## 【化 1 2】



10

からなる基 Het Ar - G 3 a から選択され、  
 残基 Ar および - C ( = O ) N ( ° P r ) - ( \* ) の結合点は明示的に示され、各環は、L<sup>Q</sup> から互いに独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、  
 Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

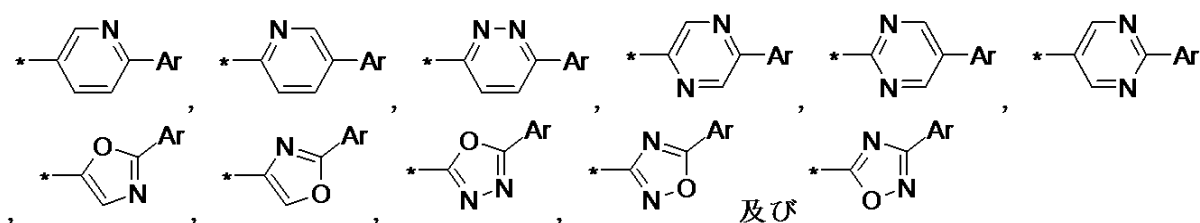
20

## 【 0 0 3 5】

Het Ar - G 4 :

別の実施形態において、基 Het Ar は、

## 【化 1 3】



30

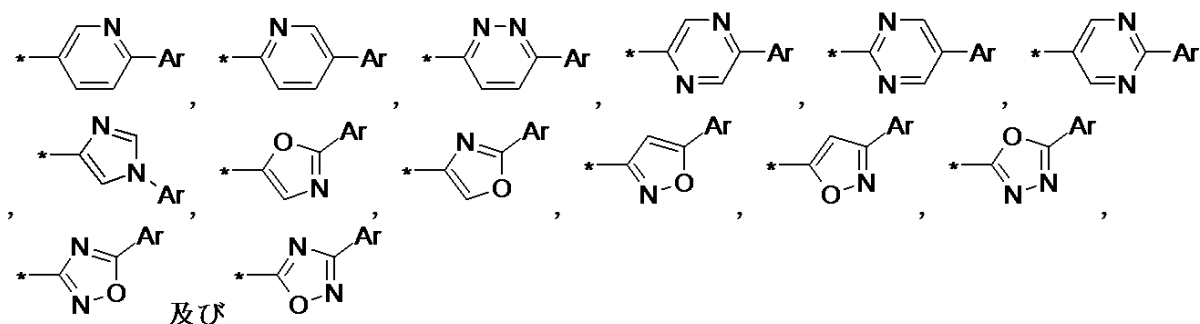
からなる基 Het Ar - G 4 から選択され、  
 残基 Ar および - C ( = O ) N ( ° P r ) - ( \* ) の結合点は明示的に示され、各環は、L<sup>Q</sup> から互いに独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、  
 Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

## 【 0 0 3 6】

Het Ar - G 4 a :

別の実施形態において、基 Het Ar は、

## 【化 1 4】



40

からなる基 Het Ar - G 4 a から選択され、  
 残基 Ar および - C ( = O ) N ( ° P r ) - ( \* ) の結合点は明示的に示され、各環は、L<sup>Q</sup> から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

50

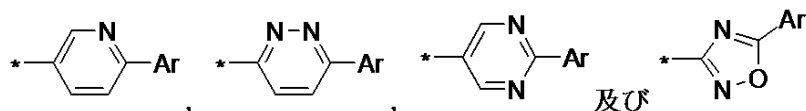
Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

【0037】

HetAr - G5 :

別の実施形態では、基 HetAr は、

【化15】



からなる基 HetAr - G5 から選択され、残基 Ar および - C ( = O ) N ( ° P r ) - ( \* ) の結合点は、明示的に示され、各 6 員の芳香族複素環は、L<sup>Q</sup>から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

10

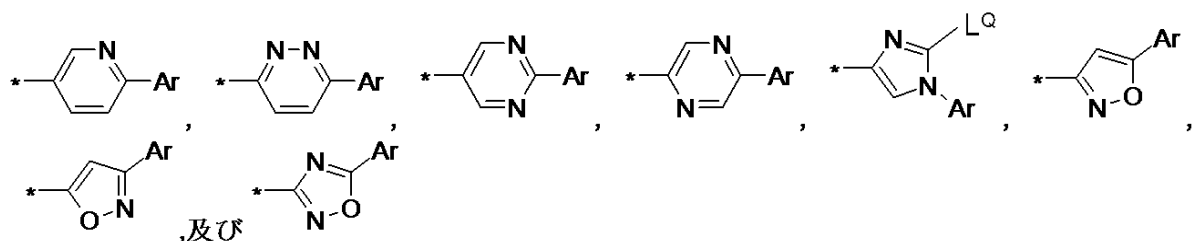
Ar は本明細書で先および以下に定義されている。

【0038】

HetAr - G5a :

別の実施形態では、基 HetAr は、

【化16】



20

からなる基 HetAr - G5a から選択され、残基 Ar および - C ( = O ) N ( ° P r ) - ( \* ) の結合点は明示的に示され、

L<sup>Q</sup>はHまたはCH<sub>3</sub>であり、

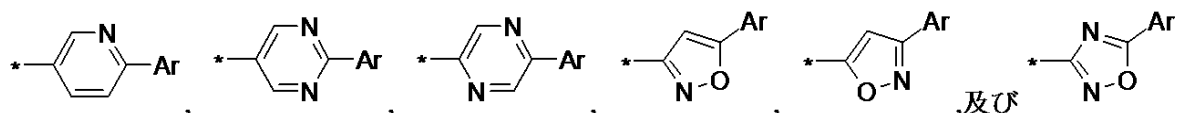
Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

【0039】

HetAr - G5b :

別の実施形態において、基 HetAr は、

【化17】



からなる基 HetAr - G5b から選択され、残基 Ar および - C ( = O ) N ( ° P r ) - ( \* ) の結合点は明示的に示され、Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

Ar :

Ar - G1 :

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

40

【0040】

Ar - G2 :

別の実施形態では、基 Ar は、フェニル環、1 個または 2 個の N 原子を含有する 6 員の芳香族複素環、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 員の芳香族複素環からなる基 Ar - G2 から選択され、第 2 の炭素環は、前記フェニル環または前記芳香族複素環に縮合していてもよく、不飽和または芳香族であり、5 員または 6 員であり、N、NR<sup>N</sup>、O および S から互いに独立に選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第 2 の炭素環において、1 個または 2 個の - CH<sub>2</sub> - 基は、- N ( R<sup>N</sup> ) - 、- C ( = O ) - 、- S ( = O ) -

50

または  $-S(=O)_2-$  によって置き換えられていてもよく、  
 前記フェニル環、芳香族複素環および第2の炭素環のそれぞれは、 $L^A$  から選択される1  
 個または複数の置換基で互いに独立に置換されていてもよく、  
 前記フェニル環、芳香族複素環または第2の炭素環は、基Tで置換されていてもよい。

【0041】

Ar - G2a :

別の実施形態では、基Arは、フェニル環、1個または2個のN原子を含有する6員の  
 芳香族複素環、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員の芳香族複素環からなる基Ar - G2aから選択され、  
 前記フェニル環または芳香族複素環は、基Tで置換されていてもよく、前記フェニル環  
 および芳香族複素環は、 $L^A$  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  
 されていてもよい。

10

【0042】

Ar - G2b :

別の実施形態では、基Arは、フェニル環、N、 $NR^N$ 、OまたはSから互いに独立に  
 選択される2個または3個のヘテロ原子を含有する5員の芳香族複素環、ならびに1個ま  
 たは2個のN原子を含有する6員の芳香族複素環からなる基Ar - G2bから選択され、  
 第2の炭素環は、前記フェニル環または前記芳香族複素環に縮合しており、不飽和または  
 芳香族であり、5員または6員であり、N、 $NR^N$ 、OおよびSから互いに独立に選択さ  
 れる1個または2個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第2の炭素環において、1  
 個または2個の  $-CH_2-$  基は、 $-N(R^N)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$  または  
 $-S(=O)_2-$  によって置き換えられていてもよく、  
 前記フェニル環、芳香族複素環および第2の炭素環のそれぞれは、 $L^A$  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、  
 前記フェニル環、芳香族複素環または第2の炭素環は、基Tで置換されていてもよい。

20

Ar - G2c :

別の実施形態では、基Arは、フェニル環、テトラゾリル環、1個または2個のN - 原  
 子を含有する6員の芳香族複素環、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個、2個または3個ヘテロ原子を含有する5員の芳香族複素環からなる基Ar  
 - G2cから選択され、  
 前記フェニル環、テトラゾリル環、および芳香族複素環は、基Tで置換されていてもよく  
 、  
 前記フェニル環および芳香族複素環は、 $L^A$  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い。

30

【0043】

Ar - G3 :

別の実施形態では、基Arは、環式基フェニル、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なる基Ar - G3から選択  
 され、第2の炭素環は、前記環式基に縮合していてもよく、シクロペンテン、シクロヘキ  
 セン、ジヒドロピロール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロオキ  
 サジン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、[1,3]ジオキサール、ジヒドロジオキシ  
 ン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリダジン、ベンゼン、ピリジン  
 、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾール、トリアゾールおよびチアゾールか  
 らなる群から選択され、前記第2の炭素環において、1個または2個の  $-CH_2-$  基は、  
 $-C(=O)-$  によって置き換えられていてもよく、前記環式基および/または第2の炭  
 素環において、1個または複数の  $-NH-$  基のH原子は、互いに独立に、置換基 $R^N$ によ  
 って置き換えられており、  
 前述の環のそれぞれは、 $L^A$  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、

40

50

前記環式基または第2の炭素環は、基Tで置換されていてもよい。

【0044】

Ar - G3a :

別の実施形態では、基Arは、フェニル、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芳香族複素環からなる基Ar - G3aから選択され、前記フェニルおよび芳香族複素環は、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、前記フェニルまたは芳香族複素環は、基Tで置換されていてもよく、前記芳香族複素環において、1個のNH基のH - 原子は、R<sup>N</sup>によって置き換えられていてもよい。

10

【0045】

Ar - G3b :

別の実施形態では、基Arは、フェニル、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、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チエニル、チアゾリルおよびトリアゾリル環から選択される芳香族複素環からなる基Ar - G3bから選択され、第2の炭素環は、前記フェニルまたは芳香族複素環に縮合しており、シクロペンテン、シクロヘキセン、ジヒドロピロール、ピロール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、[1, 3]ジオキソール、ジヒドロジオキシン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリダジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾール、トリアゾールおよびチアゾールからなる群から選択され、前記第2の炭素環において、1個または2個の - CH<sub>2</sub> - 基は、- C(=O) - によって置き換えられていてもよく、前記芳香族複素環および/または第2の炭素環において、1個または複数の - NH - 基のH原子は、R<sup>N</sup>によって互いに独立に置き換えられていてもよく、前述の環のそれぞれは、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、

20

前記フェニル環、芳香族複素環または第2の炭素環は、基Tで置換されていてもよい。

【0046】

Ar - G3c :

別の実施形態では、基Arは、フェニル、テトラゾリル、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芳香族複素環からなる基Ar - G3cから選択され、前記フェニルおよび芳香族複素環は、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、前記フェニル、テトラゾリルおよび芳香族複素環は、基Tで置換されていてもよく、芳香族複素環において、1個のNH基のH - 原子は、R<sup>N</sup>によって置き換えられていてもよい。

30

【0047】

Ar - G4 :

別の実施形態では、基Arは、環式基フェニル、ピリジル、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、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、[1, 2, 3]トリアゾリル、[1, 2, 4]トリアゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、2, 3 - ジヒドロ - インドリル、キノキサリニル、キノリニル、3H - キナゾリン - 4 - オニル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、イソインドール - 1, 3 - ジオニル、1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オニル、1H - インダゾリルおよびインダニルからなる基Ar - G4から選択され、前述の基において、1個または複数の - NH - 基のH原子は、R<sup>N</sup>によって互いに独立に置き換えられていてもよく、各環は、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

40

50

前述の環式基は、基Tで置換されていてもよい。

【 0 0 4 8 】

A r - G 4 a :

別の実施形態では、基 A r は、環式基フェニル、ピリジル、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、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾリル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾリル、テトラゾリル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、2 , 3 - ジヒドロ - インドリル、キノキサリニル、キノリニル、3 H - キナゾリン - 4 - オニル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシニル、イソインドール - 1 , 3 - ジオニル、1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オニル、1 H - インダゾリル、およびインダニルからなる基 A r - G 4 a から選択され、

1個または複数の -NH- 基の前述の基において、H-原子は、 $R^N$ によって互いに独立に置き換えられていてもよく、

0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する各環は、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、

前述の環式基は、基Tで置換されていてもよい。

【 0 0 4 9 】

A r - G 4 b :

別の実施形態では、基 A<sub>r</sub> は、環式基フェニル、ピリジル、オキサゾリル、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基 A<sub>r</sub> - G<sub>4b</sub> から選択され、

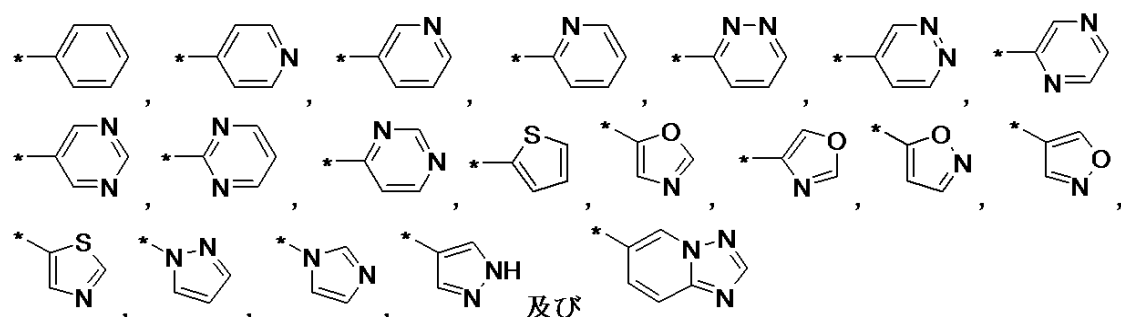
前述の環式基のそれぞれは、F、CN、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、およびSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 5 0 】

A r - G 5 :

別の実施形態では、基  $A_r$  は、

## 【化 1 8】



からなる基  $A^r - G5$  から選択され、先の基において、 $-NH-$  基の  $H$  原子は、 $R^N$  によって置き換えられていてもよく、各基は、基  $T$  では置換されておらず、または基  $T$  で置換されており、各環は、 $L^{Ar}$  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、基  $T$  および  $L^{Ar}$  は、本明細書で先および以下に定義されている。

【 0 0 5 1 】

Ar - G 5 a :

別の実施形態では、基  $A_r$  は、



[illegible]

からなる基 A<sup>r</sup> - G<sup>5a</sup> から選択され、先の基において、-NH- 基の H 原子は、R<sup>N</sup> によって置き換えられていてもよく、  
各基は、基 T では置換されておらず、または基 T で置換されており、0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する各環は、L<sup>A<sup>r</sup></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、  
基 T および L<sup>A<sup>r</sup></sup> は、本明細書で先および以下に定義されている。

## A r - G 5 b :

【化 2 0】

,  
及

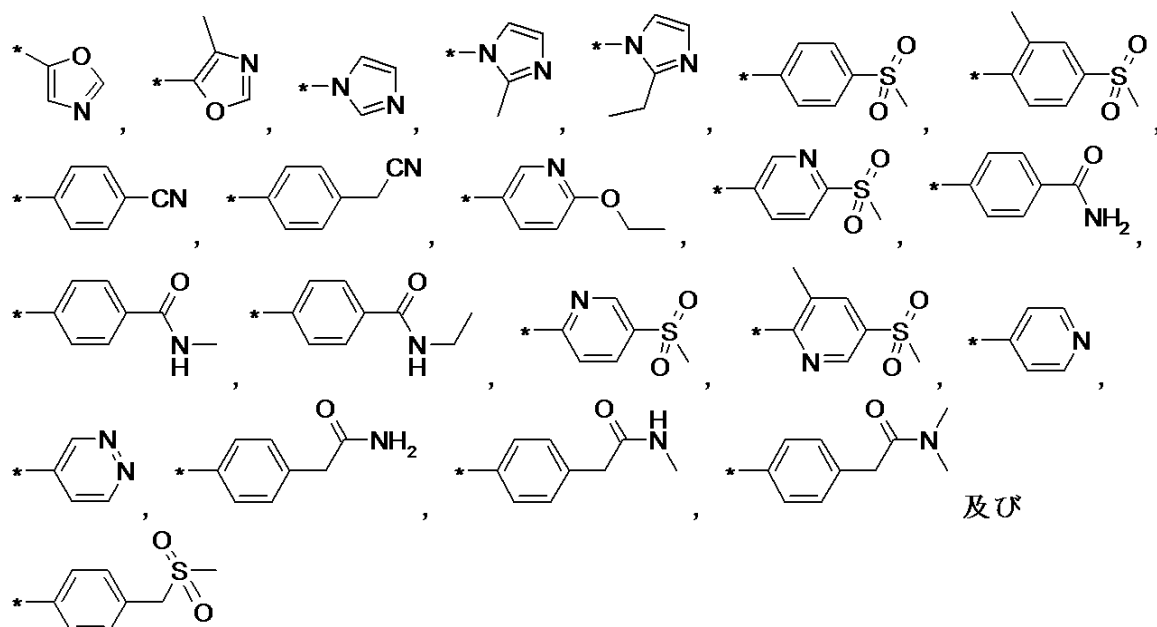
からなる基 Ar - G 5 b から選択され、前述の基のそれぞれは、CN、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、1 個の F 原子で追加的に置換されていてもよい。

## A r - G 6 :

【 0 0 5 4 】

【 0 0 5 4 】

## 【化 2 1】



10

からなる基 Ar - G 6 から選択され、フェニルおよびピリジン環は、1 個または 2 個の F 原子で追加的に置換されていてもよい。

20

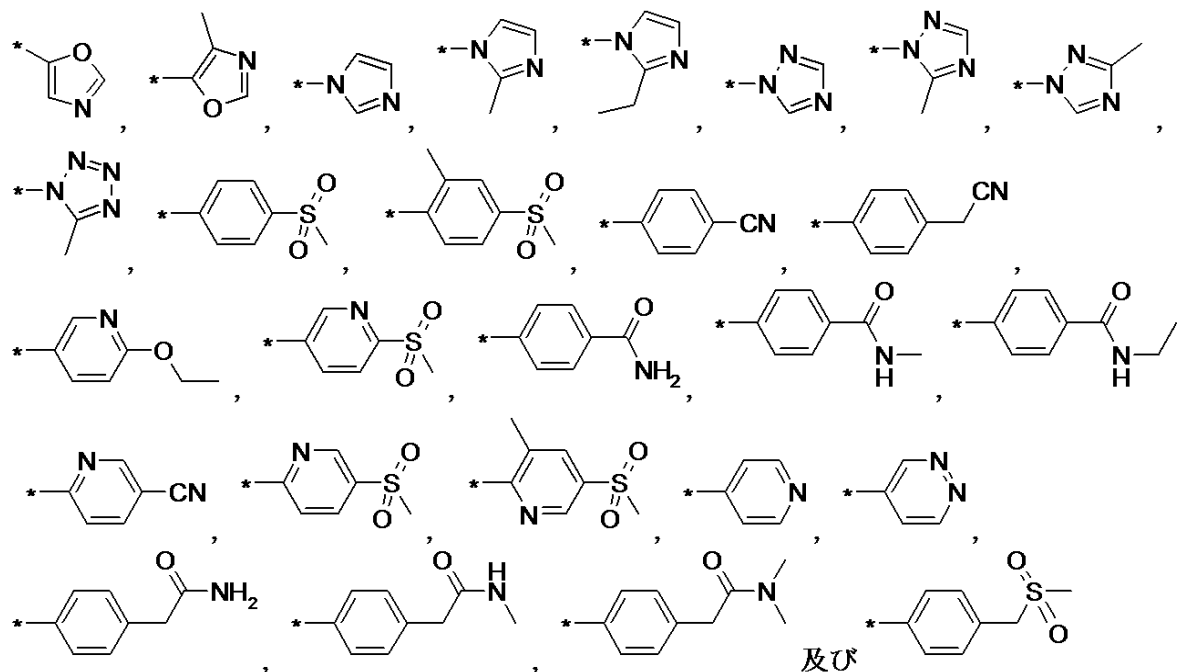
## 【0055】

Ar - G 6 a :

別の実施形態において、基 Ar は、

## 【0056】

## 【化 2 2】



30

40

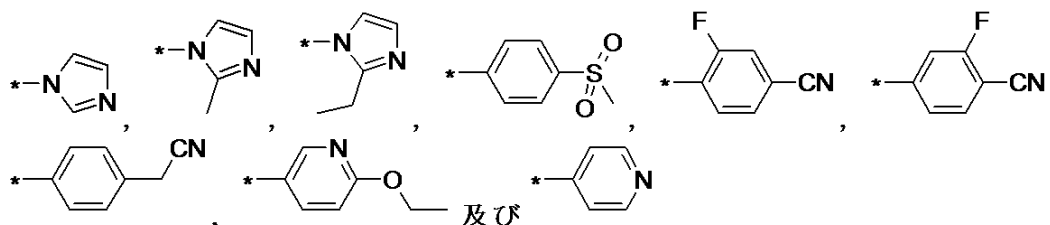
からなる基 Ar - G 6 a から選択され、フェニルおよびピリジン環は、1 個または 2 個の F 原子で追加的に置換されていてもよい。

## 【0057】

Ar - G 7 :

別の実施形態において、基 Ar は、

## 【化 2 3】



からなる基 Ar - G 7 から選択される。

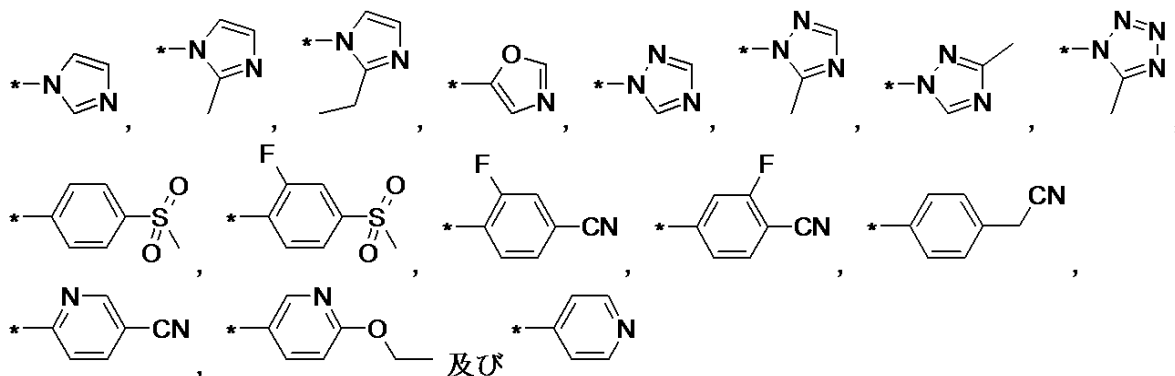
## 【 0 0 5 8 】

10

Ar - G 7 a :

別の実施形態では、基 Ar は、

## 【化 2 4】



20

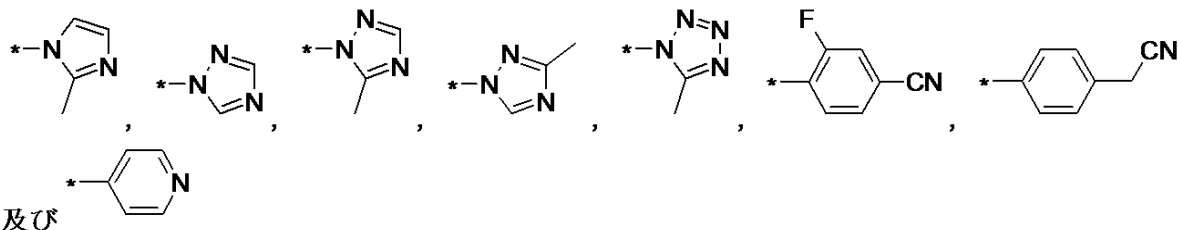
からなる基 Ar - G 7 a から選択される。

## 【 0 0 5 9 】

Ar - G 7 b :

別の実施形態では、基 Ar は、

## 【化 2 5】



30

からなる基 Ar - G 7 b から選択される。

## 【 0 0 6 0 】

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。

40

T - G 2 :

別の実施形態によれば、基 T は、F、Cl、Br、CN、OH、C<sub>1-4</sub>-アルキル -、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> -、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、Cl、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

50

、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、前述の基のそれぞれにおいて、 $-CH_2-$  基は、 $-C(=O)-$  および  $-S(=O)_2-$  から選択される基によって置き換えられていてもよく、前述の基のそれぞれは、 $C_{1-3}$  - 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  $L^A$  で互いに独立に置換されていてもよく、

さらに、基  $T-G2$  は、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-C_{1-4}$  - アルキル - および  $C_{1-4}$  - アルキル -  $S(=O)_2-C_{1-4}$  - アルキル - からなる。 10

【 0 0 6 1 】

$T-G3$  :

別の実施形態によれば、基  $T$  は、 $CN$ 、 $C_{1-3}$  - アルキル - 、 $NC-C_{1-3}$  - アルキル - 、 $C_{1-3}$  - アルキル -  $O-$ 、 $C_{1-3}$  - アルキル -  $S(=O)_2$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-$ 、 $C_{1-3}$  - アルキル -  $S(=O)_2-CH_2-$  および  $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-CH_2-$  からなる基  $T-G3$  から選択される。

【 0 0 6 2 】

$T-G3a$  :

別の実施形態によれば、基  $T$  は、 $CN$ 、 $C_{1-3}$  - アルキル - 、 $NC-C_{1-3}$  - アルキル - 、 $C_{1-3}$  - アルキル -  $O-$ 、 $C_{1-3}$  - アルキル -  $S(=O)_2$  からなる基  $T-G3a$  から選択される。 20

$T-G4$  :

別の実施形態によれば、基  $T$  は、 $CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $NC-CH_2-$ 、 $O-CH_2CH_3$  および  $H_3C-S(=O)_2-$  からなる基  $T-G4$  から選択される。

【 0 0 6 3 】

$R^{NT1}$

$R^{NT1}-G1$  :

一実施形態では、 $R^{NT1}$  は、本明細書で先および以下に定義される基  $R^{NT1}-G1$  から選択される。 30

$R^{NT1}-G2$  :

別の実施形態では、 $R^{NT1}$  は、 $H$ 、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $S(=O)_2-$  からなる基  $R^{NT1}-G2$  から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、 $F$ 、 $OH$ 、 $C_{1-3}$  - アルキル -  $O-$  および  $(R^N)_2N$  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い。

$R^{NT1}-G3$  :

別の実施形態では、 $R^{NT1}$  は、 $H$ 、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキル -  $C(=O)-$  および  $C_{1-3}$  - アルキル -  $S(=O)_2-$  からなる基  $R^{NT1}-G3$  から選択される。 40

【 0 0 6 4 】

$R^{NT2}$

$R^{NT2}-G1$  :

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  $R^{NT2}-G1$  から選択される。

$R^{NT2}-G2$  :

別の実施形態では、 $R^{NT2}$  は、 $H$  および  $C_{1-3}$  - アルキルからなる基  $R^{NT2}-G2$  から選択される。

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

50

$R^{NT1} R^{NT2} - G1$  :

別の実施形態によれば、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  $R^{NT1} R^{NT2} - G1$  から選択される基を形成する。

$R^{NT1} R^{NT2} - G2$  :

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 原子と一緒にあって、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、ピペラジン - 2 - オニル、N -  $C_{1-3}$  - アルキル - ピペラジニル、N -  $C_{1-3}$  - アルキル - ピペラジン - 2 - オニルおよび N - ( $C_{1-3}$  - アルキル - C(=O)) - ピペラジニル(これらは、F、OH、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキル - O - および ( $R^N$ )<sub>2</sub>N 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い) からなる基  $R^{NT1} R^{NT2} - G2$  から選択される基を形成する。

10

【0065】

$L^{Ar}$  :

$L^{Ar} - G1$  :

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  $L^{Ar} - G1$  から選択される。

$L^{Ar} - G2$  :

別の実施形態では、基  $L^{Ar}$  は、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C_{1-3}$  - アルキル -  $C_{1-3}$  - アルキル - O -、 $H_2N$  -、 $C_{1-3}$  - アルキル - NH - および ( $C_{1-3}$  - アルキル)<sub>2</sub>N - からなる基  $L^{Ar} - G2$  から選択され、 $C_{1-3}$  - アルキル - および  $C_{1-3}$  - 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。

20

$L^{Ar} - G3$  :

別の実施形態では、基  $L^{Ar}$  は、F、CN、OH、 $H_3C$  -、 $F_3C$  -、 $HF_2C$  -、 $H_3C$  - O -、 $HF_2C$  - O - および  $F_3C$  - O - からなる基  $L^{Ar} - G3$  から選択される。

$L^{Ar} - G4$  :

実施形態  $L^{Ar} - G4$  では、基  $L^{Ar}$  は、F である。

【0066】

$R^2$  :

$R^2 - G1$  :

一実施形態によれば、基  $R^2$  は、本明細書で先および以下に定義される基  $R^2 - G1$  から選択される。

30

【0067】

$R^2 - G2$  :

別の実施形態によれば、基  $R^2$  は、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C_{1-6}$  - 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 -、 $C_{1-6}$  - アルキル - O - 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)<sub>2</sub> -、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - O -、フェニルおよびヘテロアリール

40

からなる基  $R^2 - G2$  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 -、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、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、ピロリジン - 2 - オニル、ピペリジン - 2 - オニル、ピペラジン - 2 - オニル、モルホリニル、モルホリン - 3 - オニル、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、

50

そのそれぞれは、 $C_{1-3}$ -アルキ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よく、

フェニルおよびヘテロアリールは、 $L^A$  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よく、

さらに基  $R^2$  - G 2 は、 $C_{1-4}$ -アルキル -  $S(=O)$  -  $C_{1-4}$ -アルキル -、 $C_{1-4}$ -アルキル -  $S(=O)_2$  -  $C_{1-4}$ -アルキル -、 $R^{NT1}R^{NT2}N$  -  $C_{1-3}$ -アルキル -、 $R^{NT1}R^{NT2}N$  -  $S(=O)_2$  -  $C_{1-4}$ -アルキル -、および  $R^{NT1}R^{NT2}N$  -  $C(=O)$  -  $C_{1-4}$ -アルキル - からなる。

【0068】

$R^2$  - G 3 :

10

別の実施形態によれば、基  $R^2$  は、F、Cl、CN、 $C_{1-6}$ -アルキル -、 $C_{3-6}$ -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 -、 $C_{1-4}$ -アルキル -  $S(=O)$  -、 $C_{1-4}$ -アルキル -  $S(=O)_2$  -、 $R^{NT1}R^{NT2}N$  -、 $R^{NT1}R^{NT2}N$  -  $C_{1-3}$ -アルキル -、 $R^{NT1}R^{NT2}N$  -  $C(=O)$  -、 $R^{NT1}R^{NT2}N$  -  $S(=O)_2$  -、 $R^{NT1}R^{NT2}N$  -  $C(=O)$  -  $C_{1-4}$ -アルキル -、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - O -、フェニルおよびヘテロアリールからなる基  $R^2$  - G 3 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 -、 $H_3C$  - O -、フェニ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、ピリダジニルおよびピラジニルからなる群から選択され、

20

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、そのそれぞれは、1 個または 2 個の  $H_3C$  - 基で置換されていてよく、

フェニルおよびヘテロアリールは、1 個の置換基  $L^A$  で置換されていてよい。

【0069】

$R^2$  - G 4 :

別の実施形態によれば、基  $R^2$  は、F、NC -、 $C_{1-4}$ -アルキル -、 $F_3C$  -、 $C_{1-3}$ -アルキル - O - およびフェニルからなる基  $R^2$  - G 4 から選択され、フェニル環は、F、Cl、 $CH_3$  または  $OCH_3$  で一置換されていてよい。

30

$R^2$  - G 5 :

別の実施形態によれば、基  $R^2$  は、F、Cl、 $C_{1-4}$ -アルキル -、シクロプロピル、 $F_3C$  - およびフェニルからなる基  $R^2$  - G 5 から選択される。

【0070】

$L^P$  :

$L^P$  - G 1 :

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

$L^P$  - G 2 :

別の実施形態では、基  $L^P$  は、F およびメチルからなる基  $L^P$  - G 2 から選択される。

40

$L^P$  - G 3 :

実施形態  $L^P$  - G 3 によれば、基  $L^P$  は F である。

【0071】

$L^Q$  :

$L^Q$  - G 1 :

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

【0072】

$L^Q$  - G 2 :

別の実施形態では、基  $L^Q$  は、F、CN、OH、 $H_3C$  -、 $F_2HC$ 、 $F_3C$ 、 $H_3C$  - O

50

-、 $F_2HC-O-$  および  $F_3C-O-$  からなる基  $L^Q-G2$  から選択される。

$L^Q-G3$  :

別の実施形態では、基  $L^Q$  は、 $F$  および  $H_3C-$  からなる基  $L^Q-G3$  から選択される。

$L^Q-G4$  :

実施形態  $L^Q-G4$  によれば、基  $L^Q$  は  $H_3C-$  である。

【0073】

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。

一実施形態によれば、添え字 n は、1 または 2 であり、特に 1 である。

10

別の実施形態によれば、添え字 n は、0 または 1 である。

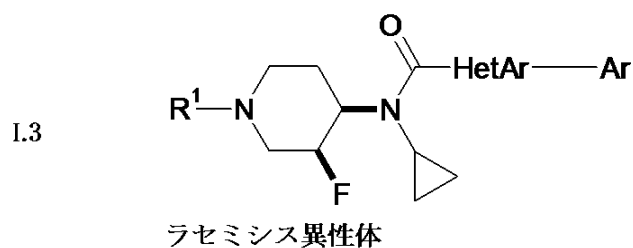
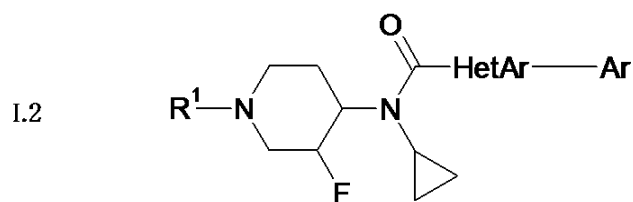
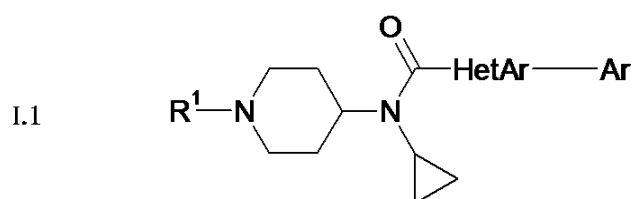
別の実施形態によれば、添え字 n は、1 である。

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。

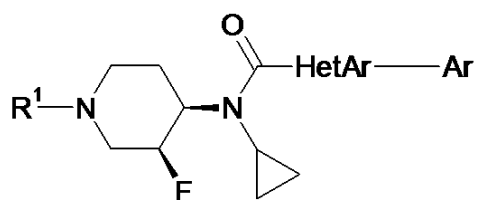
【0074】

【化26】



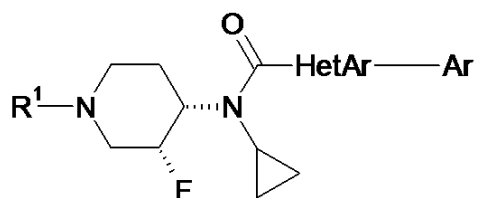
【0075】

I.4



10

I.5



20

基  $R^1$ 、HetAr および Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

【 0 0 7 6 】

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。

【 0 0 7 7 】



【表 1】

実施形態	R <sup>1</sup>	Ar	HetAr	L <sup>P</sup>	n
E-1	R <sup>1</sup> -G1	Ar-G1	HetAr-G1	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-2	R <sup>1</sup> -G2	Ar-G2c	HetAr-G1a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-3	R <sup>1</sup> -G2	Ar-G2c	HetAr-G1b	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-4	R <sup>1</sup> -G2	Ar-G2c	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-5	R <sup>1</sup> -G3	Ar-G2a	HetAr-G2	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-6	R <sup>1</sup> -G3	Ar-G3a	HetAr-G2	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-7	R <sup>1</sup> -G2	Ar-G2a	HetAr-G4	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-8	R <sup>1</sup> -G2	Ar-G2a	HetAr-G5	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-9	R <sup>1</sup> -G2	Ar-G3a	HetAr-G4	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-10	R <sup>1</sup> -G2	Ar-G3a	HetAr-G5	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-11	R <sup>1</sup> -G3	Ar-G3a	HetAr-G4	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-12	R <sup>1</sup> -G3	Ar-G3a	HetAr-G5	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-13	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G3a	HetAr-G2	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-14	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G3a	HetAr-G4	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-15	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G3a	HetAr-G5	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-16	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G3c	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-17	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G3c	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-18	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G3c	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-19	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G4a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-20	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G4a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-21	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G4b	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-22	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G4a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-23	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G5a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-24	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G5a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-25	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G4a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-26	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G4b	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-27	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G6a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-28	R <sup>1</sup> -G4	Ar-G7a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-29	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G3c	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-30	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G3c	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-31	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G3c	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-32	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G4a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-33	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G4a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-34	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G4a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-35	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G4b	HetAr-G5b	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-36	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G4a	HetAr-G5b	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-37	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G5a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-38	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G5a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-39	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G5a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-40	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G6a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0

E-41	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G6a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-42	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G6a	HetAr-G4b	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-43	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G6a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-44	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G7a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-45	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G7a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-46	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G7a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-47	R <sup>1</sup> -G5a	Ar-G7b	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-48	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G3c	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-49	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G3c	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-50	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G3c	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-51	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G4a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-52	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G4a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-53	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G4a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-54	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G5a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-55	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G5a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-56	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G5a	HetAr-G4b	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-57	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G5a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-58	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G5a	HetAr-G5b	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-59	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G6a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-60	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G6a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-61	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G6a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-62	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G7a	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-63	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G7a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-64	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G7a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G2	1または0
E-65	R <sup>1</sup> -G6	Ar-G7b	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-66	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G3c	HetAr-G2a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-67	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G3c	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-68	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G4a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-69	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G4b	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-70	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G4a	HetAr-G5b	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-71	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G5a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-72	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G5a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-73	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G5a	HetAr-G5b	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-74	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G6a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-75	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G6a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-76	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G7a	HetAr-G4a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-77	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G7a	HetAr-G5a	L <sup>P</sup> -G3	1または0
E-78	R <sup>1</sup> -G7	Ar-G7b	HetAr-G5b	L <sup>P</sup> -G3	0または1

10

20

30

【 0 0 7 9 】

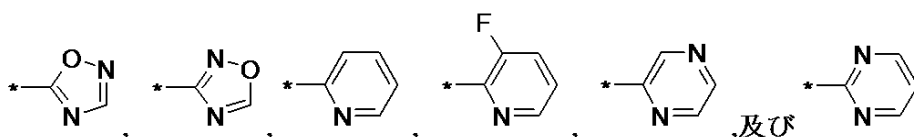
40

別の実施形態は、式 I

(式中、

R<sup>1</sup>は、

【化 2 7】



からなる群から選択され、

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>、C<sub>1-4</sub>-アルキル-、シクロプロピル、F<sub>3</sub>C-またはフェニルで置換され

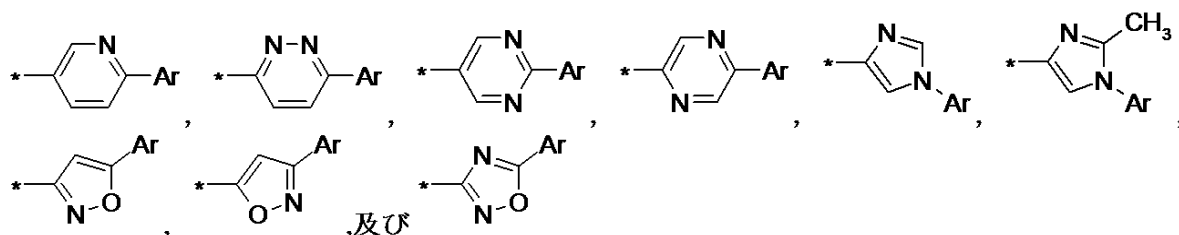
50

ていてもよく、

【 0 0 8 0 】

H e t A r - A r は、

【化 2 8】

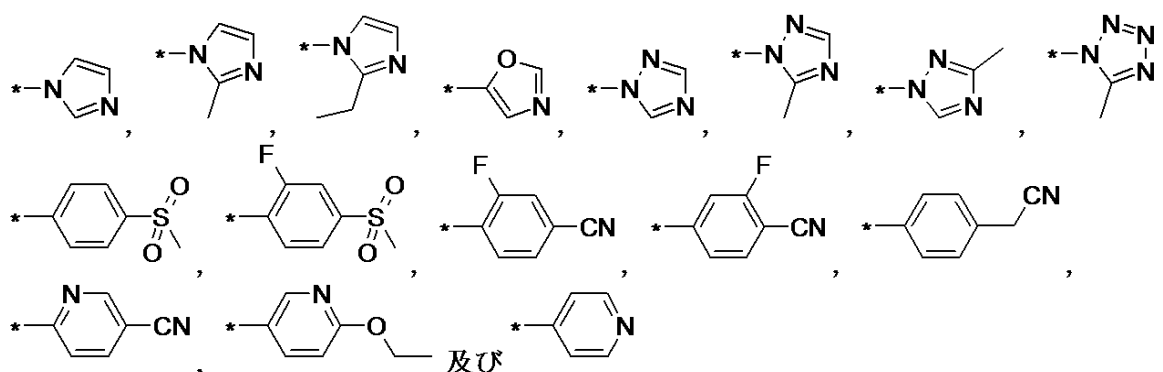


からなる群から選択され、

【 0 0 8 1 】

$A_r$  は、

【化 2 9】



からなる群から選択され、

$L^P$ は、 $F$ であり、 $n$ は0または1である)

の化合物に関連する。

【 0 0 8 2 】

別の実施形態は、式 I

(式中、

$R^1$  は、

【化 3 0】

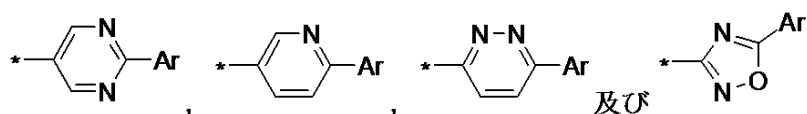


からなる群から選択され、 $R^1$ は、 $C_{1-4}$ -アルキルまたはフェニルで置換されていてもよく、

【 0 0 8 3 】

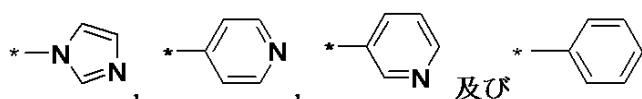
H e t A r - A r は、

【化 3 1】



からなる群から選択され、 $A_r$  は、

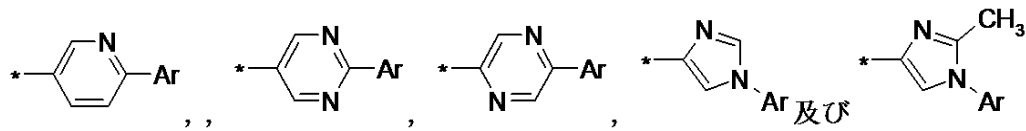
【化 3 2】



からなる群から選択され、Arは、-F、-CN、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-



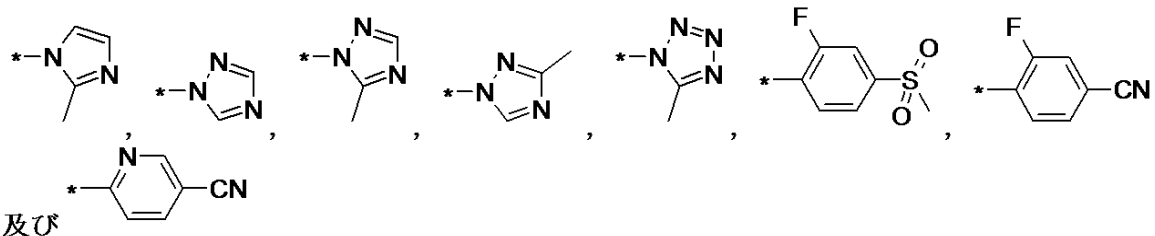
H e t A r - A r は、  
【化 3 7】



からなる群から選択され、  
【0087】

A r は、

【化 3 8】



からなる群から選択される )  
の化合物に関連する。

【0088】

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。

【0089】

以下の化合物を、本発明の化合物 ( 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の好ましい例として列挙する。

【0090】

10

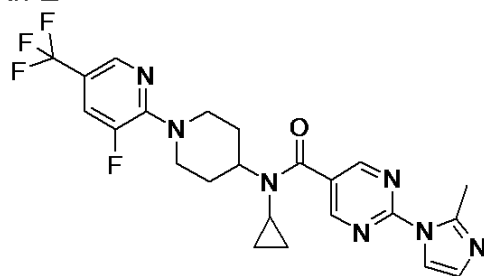
20

【化 3 9】

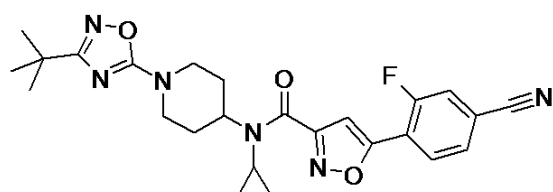
例番号

構造

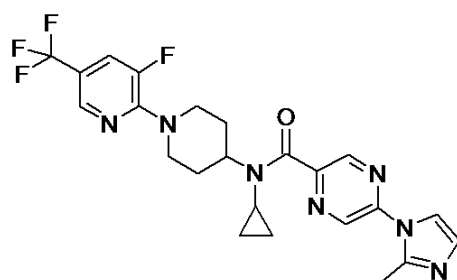
27



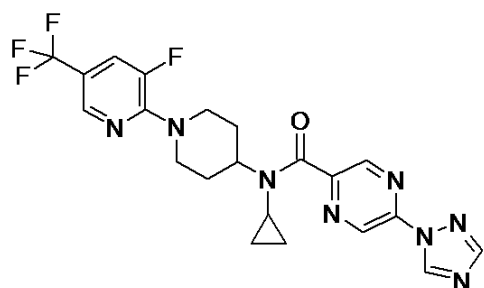
30



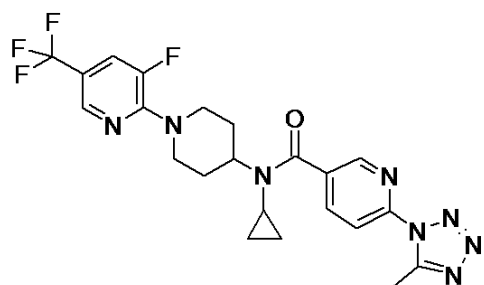
45



46



49



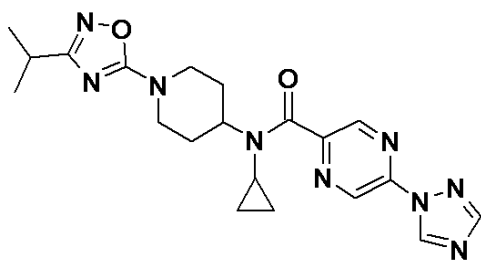
【 0 0 9 1 】

10

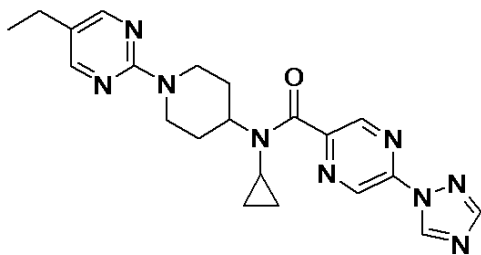
20

30

54

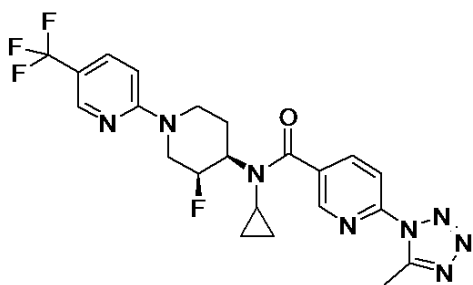


60



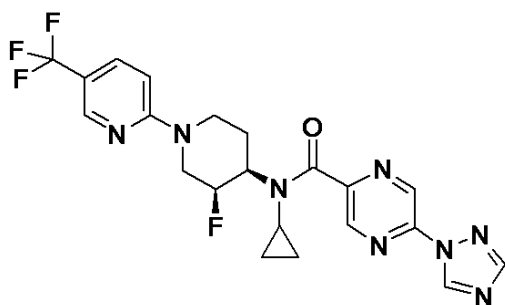
10

77



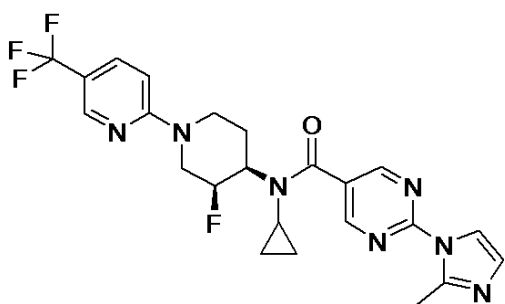
20

78



30

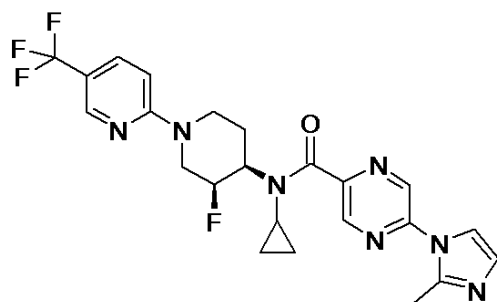
79



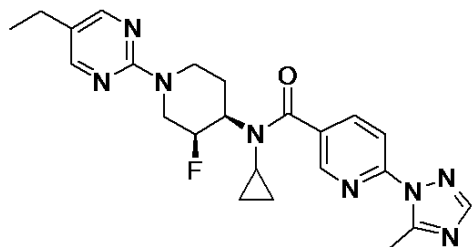
【 0 0 9 2 】

40

83

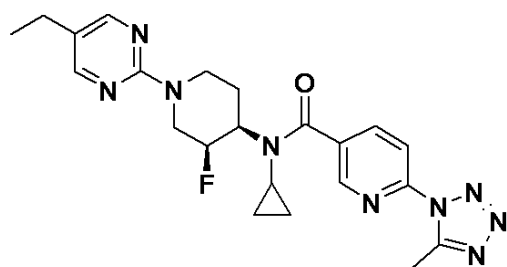


84



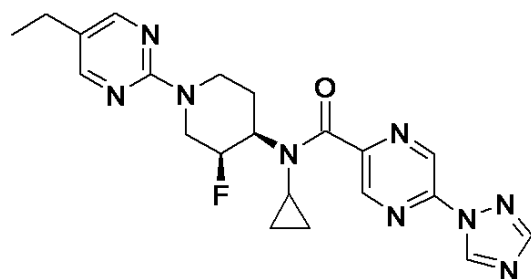
10

85



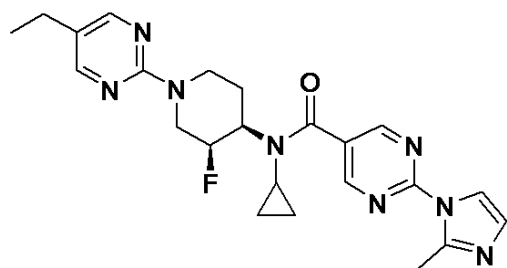
20

86



30

87

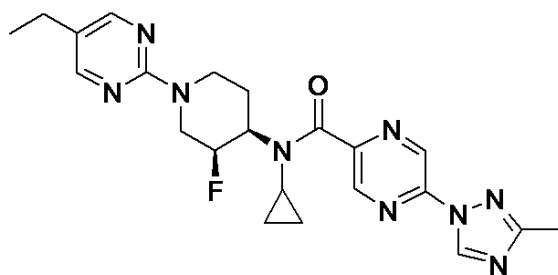


【 0 0 9 3 】

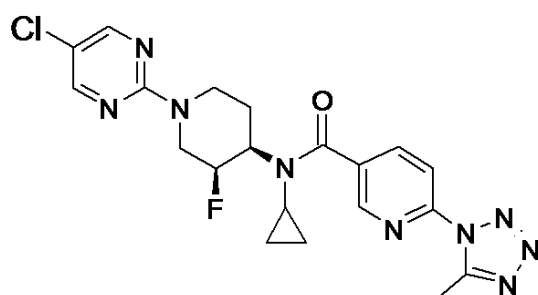
40



89

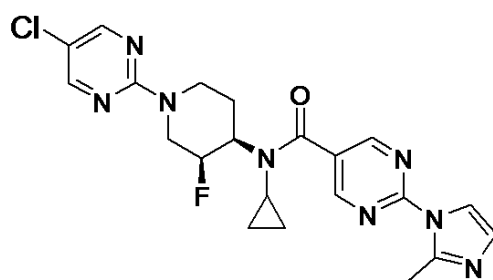


94



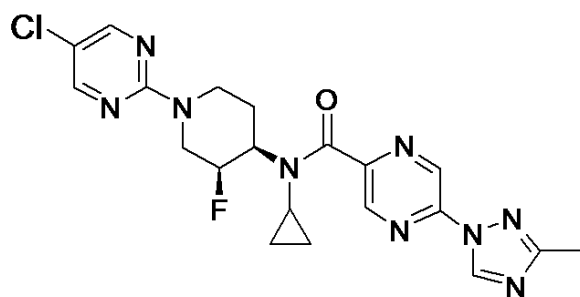
10

95



20

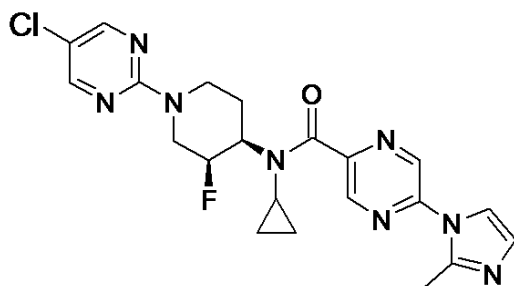
98



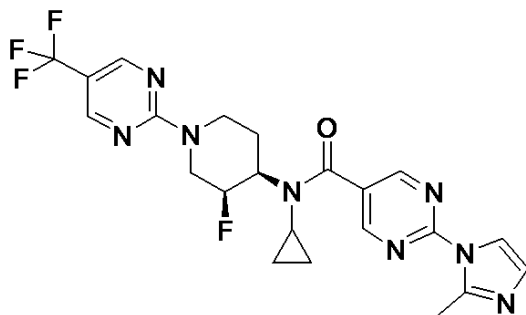
30

【 0 0 9 4 】

99



101



10

## 【 0 0 9 5 】

本発明の化合物およびそれらの中間体は、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る。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。

20

30

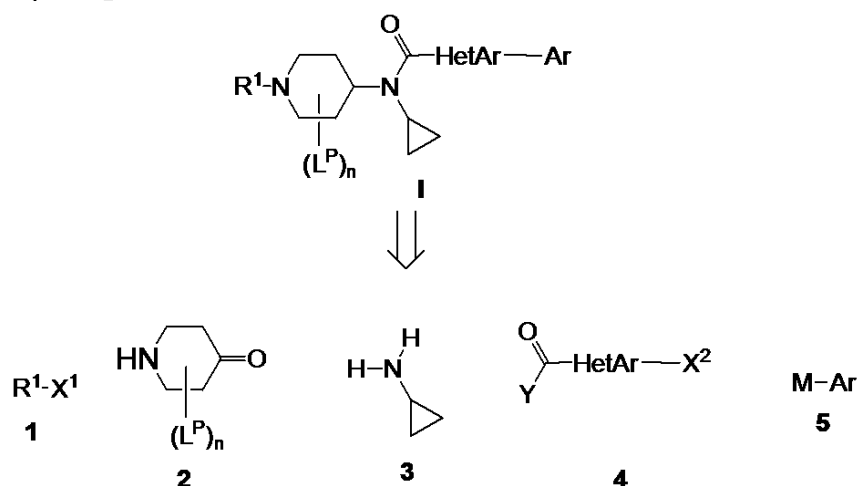
## 【 0 0 9 6 】

本発明の化合物 I は、スキーム 1 に概説した通り、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>、n および A<sub>r</sub> 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、連結させるそれぞれの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。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

## 【 0 0 9 7 】

【化 40】  
スキーム1



$\text{X}^1, \text{X}^2, \text{Y}$  = 脱離基  
 $\text{M}$  = 金属または擬金属基  
【0098】

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  $\text{R}^1$  を結合させる一般的な方法を、スキーム 2 に概説する。 $\text{R}^1$ 、 $\text{L}^{\text{P}}$  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。反応は、F、Cl、Br、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{SO}_2$ アリールおよび $\text{NO}_2$ などの脱離基を担持する複素芳香族上の典型的な  
求核性置換として実施することができる。反応パートナーを、好ましくは、ある程度の弱  
塩基、例えば $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ または $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、ピリジン、4-ジメチルアミノピ  
リジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビスクロ (di  
azabicyclo) [5.4.0]ウンデカ-7-エンの存在下で、トルエン、テトラヒドロフ  
ラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、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、水、メタ  
ノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシドまたはその混合物中、2  
0 ~ 220 で、従来の加熱またはマイクロ波による加熱によってカップリングさせる。  
あるいは、ピペリジン 2' を、求電子試薬 1' を添加する前に、強塩基、例えばブチルリ  
チウム、NaH または KH で脱プロトン化することによって、対応する金属ピペリジドに  
変換することができる。

【0099】

特定の場合には、カップリングのための触媒として遷移金属を使用することは、有益  
あり、または必須の場合もある。そのとき、化合物 1' の脱離基 X は、好ましくは Cl、  
Br、I、 $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OSO}_2$ トリルおよび $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ である。反応は、好ましく  
は銅またはパラジウムをベースとする、遷移金属由来の触媒を用いて好ましくは実施され  
る。触媒は、遷移金属の元素形態、例えば木炭担持パラジウムまたはパラジウムのナノ粒  
子、遷移金属の塩、例えば $\text{CuCl}$ 、 $\text{CuBr}$ 、 $\text{CuI}$ 、 $\text{Cu}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2$ 、 $\text{Cu}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{PdBr}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2$  および  $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ 、  
または遷移金属の錯体、例えば $\text{Pd}_2$ (ジベンジリデンアセトン)<sub>3</sub>であってよく、こ  
れらはすべて、追加のリガンド、例えばホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン、トリ  
トリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-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、置換されていてもよいビフェ  
ニル-ジ-tert-ブチルホスフィンまたはビフェニル-ジシクロヘキシルホスフィン、  
2,2'-ビス(ジフェニルホスフィニル)-1,1'-ピナフチル、1,3-二置換  
イミダゾールまたはイミダゾリジンカルベン、ホスファイト、1,3-ジケトン、ニトリ  
ルまたはアルケンと組み合わせてもよい。カップリング反応は、好ましくは、NaOtBu、  
KOtBu、 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  または  $\text{K}_3\text{PO}_4$  などの塩

【 0 1 0 0 】

10

【化 4 1】

スキーム2



X=脱離基、例えば、F、Cl、Br、I、OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-アルキル、OSO<sub>2</sub>-アリール、SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-アルキル、NO<sub>2</sub>

30

【化 4 2】

スキーム3



【 0 1 0 3 】

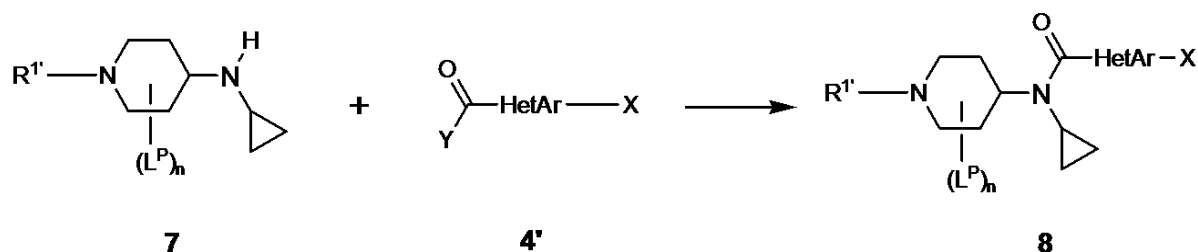
50

では通常の変換である（スキーム4）。 $R^1$ 、 $L^P$ 、 $n$ 、 $HetAr$ および $Ar$ 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。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℃で実施される。

【0104】

【化43】

スキーム4



$R^1' = R^1$  または保護基、例えば  $t\text{BuOC}(=\text{O})$ 、 $\text{PhCH}_2\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{F}_3\text{CC}(=\text{O})$

$X = Ar$  または脱離基、例えば  $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{Me}$

$Y = \text{脱離基}$ 、例えば  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、イミダゾール、 $t\text{BuC}(=\text{O})\text{O}$ 、 $i\text{PrC}(=\text{O})\text{O}$ 、ベンゾトリアゾール-1-イル- $\text{O}$ 、ペンタフルオロフェニル、4-ニトロフェニル

【0105】

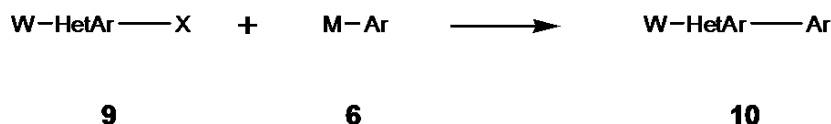
$I$  または  $I$  に至るまでの中間体の芳香族複素環  $HetAr$ 、例えば化合物9への $Ar$ の結合は、スキーム5に図示した通りにして達成することができる。 $HetAr$ および $Ar$ は、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。化合物9は、好ましくは、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{F}_3\text{CSO}_3$ 、 $\text{H}_3\text{CSO}_3$ および $\text{PhSO}_3$ などの脱離基を有する求電子成分として用いられ、 $Ar$ は、金属または擬金属基を有する求核性パートナー、例えば $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{BF}_3\text{K}$ 、 $\text{B}(\text{OCMe}_2\text{CMe}_2\text{O})$ 、 $\text{ZnCl}$ 、 $\text{ZnBr}$ および $\text{ZnI}$ である。2つの成分のカップリングは、好ましくは、 $\text{Fe}$ 、 $\text{Cu}$ 、 $\text{Ni}$ または $\text{Pd}$ 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- $t\text{ert}$ -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- $t\text{ert}$ -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ルルホスフィン、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 $\text{Pd}$ または $\text{Fe}$ もしくは $\text{Pd}$ 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 $\text{LiCl}$ 、 $\text{KF}$ および $n\text{Bu}_4\text{NF}$ 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  $\text{KOH}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、銀塩、例えば  $\text{Ag}_2\text{O}$  および  $\text{Ag}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2$ 、ならびに / または  $\text{Cu}$  塩、例えば銅チオフェン - 2 - カルボキシレートが有利であり、または必須の場合もある。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、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$  - ジメチルホルムアミド、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$  - ジメチルアセトアミド、 $\text{N}$  - 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を担持する求核試薬にし、 $\text{Ar}$  を、脱離基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。

【0106】

【化44】

スキーム5



$\text{W}$ =例えば、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ アリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ アリル

$\text{X}$ =脱離基、例えば  $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{Me}$

$\text{M}$ =金属基、例えば、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{BF}_3\text{K}$ 、 $\text{B}(\text{OCMe}_2\text{CMe}_2\text{O})$ 、 $\text{ZnCl}/\text{Br}/\text{I}$ 、 $\text{MgCl}/\text{Br}/\text{I}$

【0107】

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離することができる。

【0108】

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。かかる目的で一般的に使用される光学的に活性な酸は、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル (ditoloyl) 酒石酸、リンゴ酸、

10

20

30

40

50

マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸またはキナ酸のDおよびL形態である。補助残基として適用できる光学的に活性なアルコールは、例えば(+)または(-)-メントールであってよく、アミドの光学的に活性なアシル基は、例えば(+)または(-)-メンチルオキシカルボニルであってよい。

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、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。

#### 【0109】

##### 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。

#### 【0110】

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。

#### 【0111】

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。

#### 【0112】

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

10

20

30

40

50

ば特定され、例えば  $C_{1-6}$  - 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 -  $C_{1-3}$  - アルキル - 」は、 $C_{1-3}$  - 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。

【0113】

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。

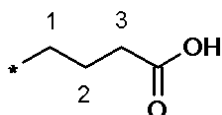
アスタリスクは、結合を示す下位式において使用することができ、この結合は、定義の通りコア分子につながっている。

10

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45】



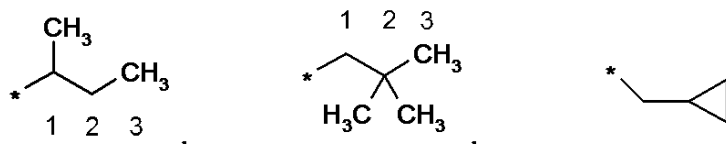
ここで、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している。

【0114】

20

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46】



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ぞれ一部として、定義の通り置換され得ることを示す。例えば、定義「 $R^{ex}$  は、H、 $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $C_{1-3}$  - アルキルまたは  $C_{1-3}$  - アルキル - O - を示し、各アルキル基は、1 個または複数の  $L^{ex}$  で置換されていてもよい」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  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $C_{1-3}$  - アルキルおよび  $C_{1-3}$  - 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  $L^{ex}$  で置換され得ることを意味する。

30

【0115】

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

50



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（例えばトリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部を構成する。

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。

#### 【0116】

$n$  が整数  $1 \sim n$  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、 $1 \sim n$  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  $H_3C-$ 、 $H_3C-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$  および  $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$  を包含する。

$n$  が整数  $1 \sim n$  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、 $1 \sim n$  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、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$  および  $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$  が含まれる。

#### 【0117】

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。

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。

#### 【0118】

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。

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、 $3 \sim n$  個の C 原子を有する単環式、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、 $3 \sim n$  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、 $C_{3-n}$ -シクロアルキル、特に $C_{3-7}$ -シクロアルキルを示す。

#### 【0119】

$n$ 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、単環、二環、三環またはスピロ環式、最も好ましくは単環式であってよい。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。

10

二環式という用語は、スピロ環を含む。

$n$ 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 $C_{3-7}$ -シクロアルケニルには、シクロブテニル、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、シクロヘプタジエニルおよびシクロヘプタトリエニルが含まれる。

#### 【0120】

20

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単環式基を示し、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いてもよい。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。

用語「ヘテロシクリル」は、N、Oまたは $S(O)_r$ ( $r = 0, 1$ 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単環、二環、三環またはスピロ炭素環式の、好ましくは単環、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 $S(O)_r$ ( $r = 0, 1$ 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、単環、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、モルホリノニルが含まれる。

30

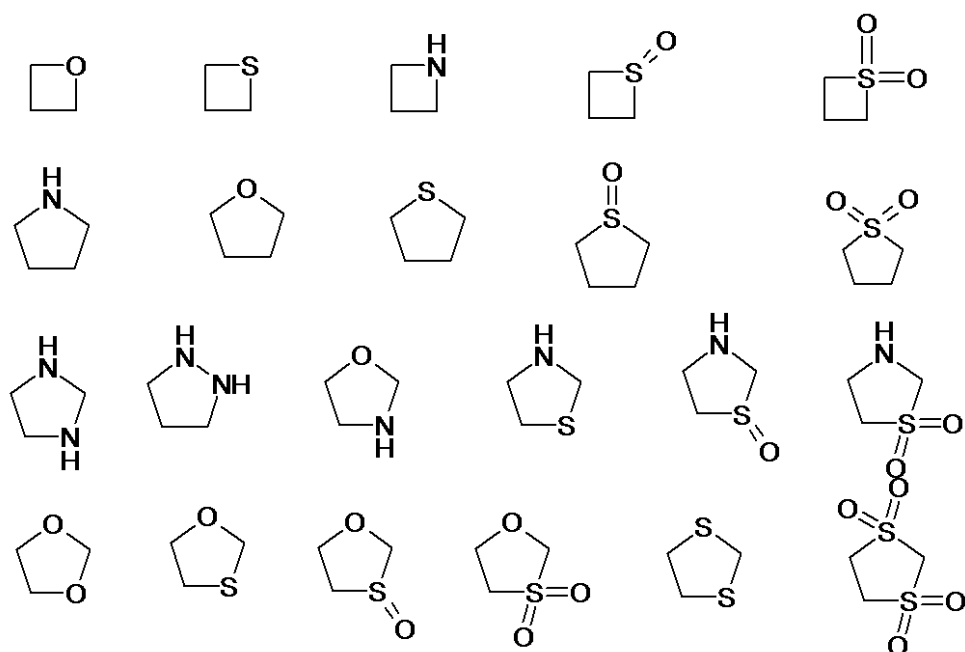
40

#### 【0121】

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。

#### 【0122】

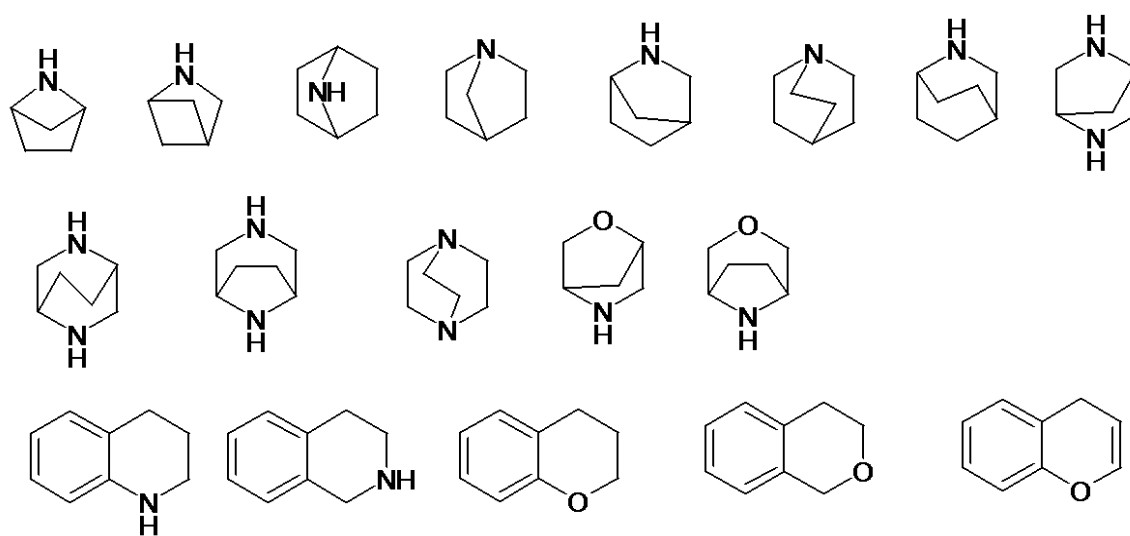
【化 4 7】



10

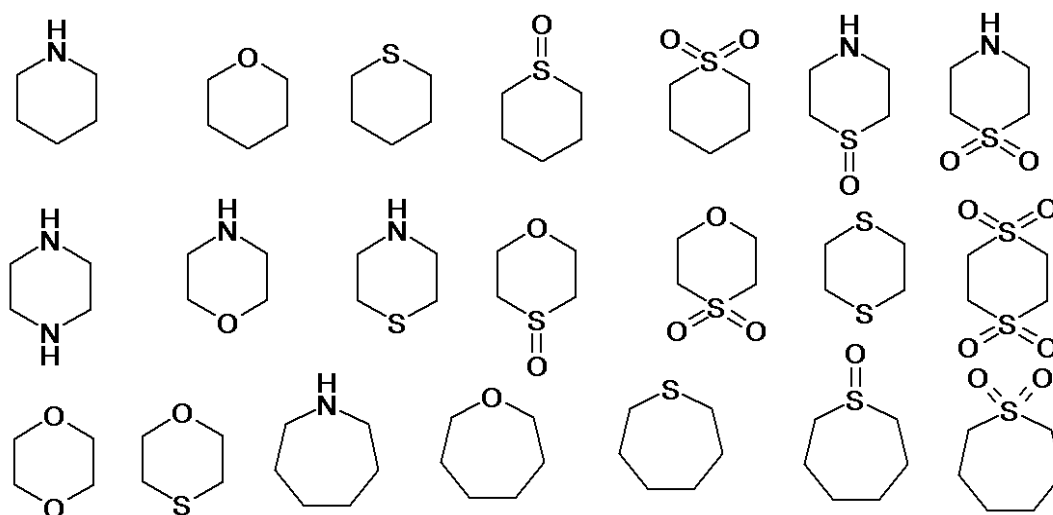
【 0 1 2 3】

【化 4 8】



20

30

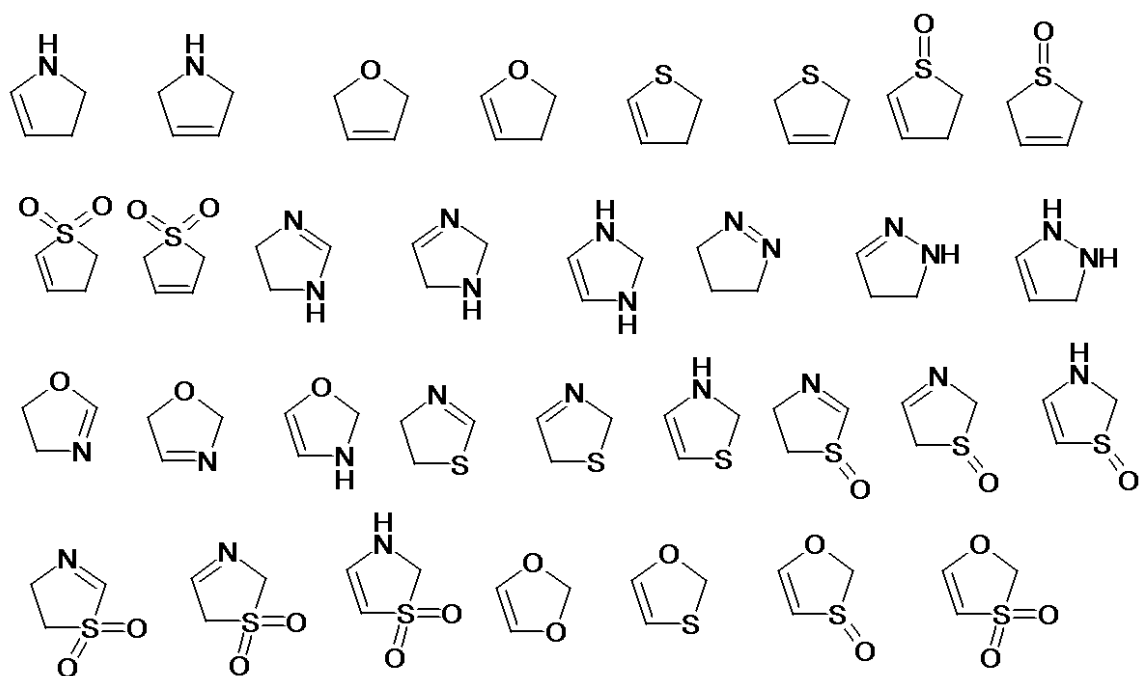


40

【 0 1 2 4】

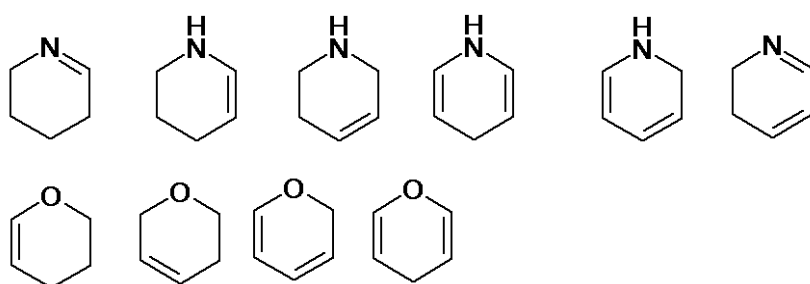
50

【化 4 9】

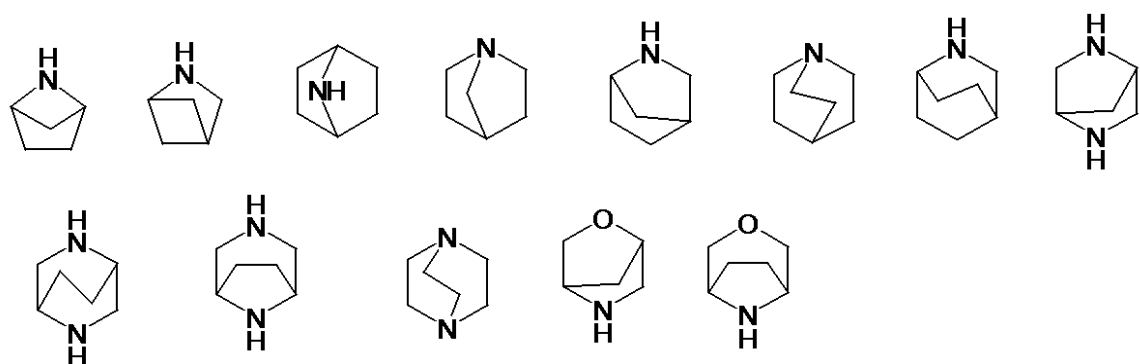


10

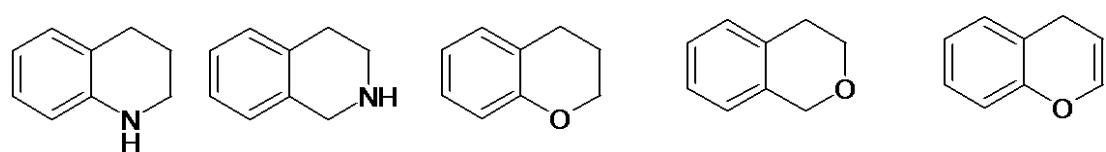
20



30

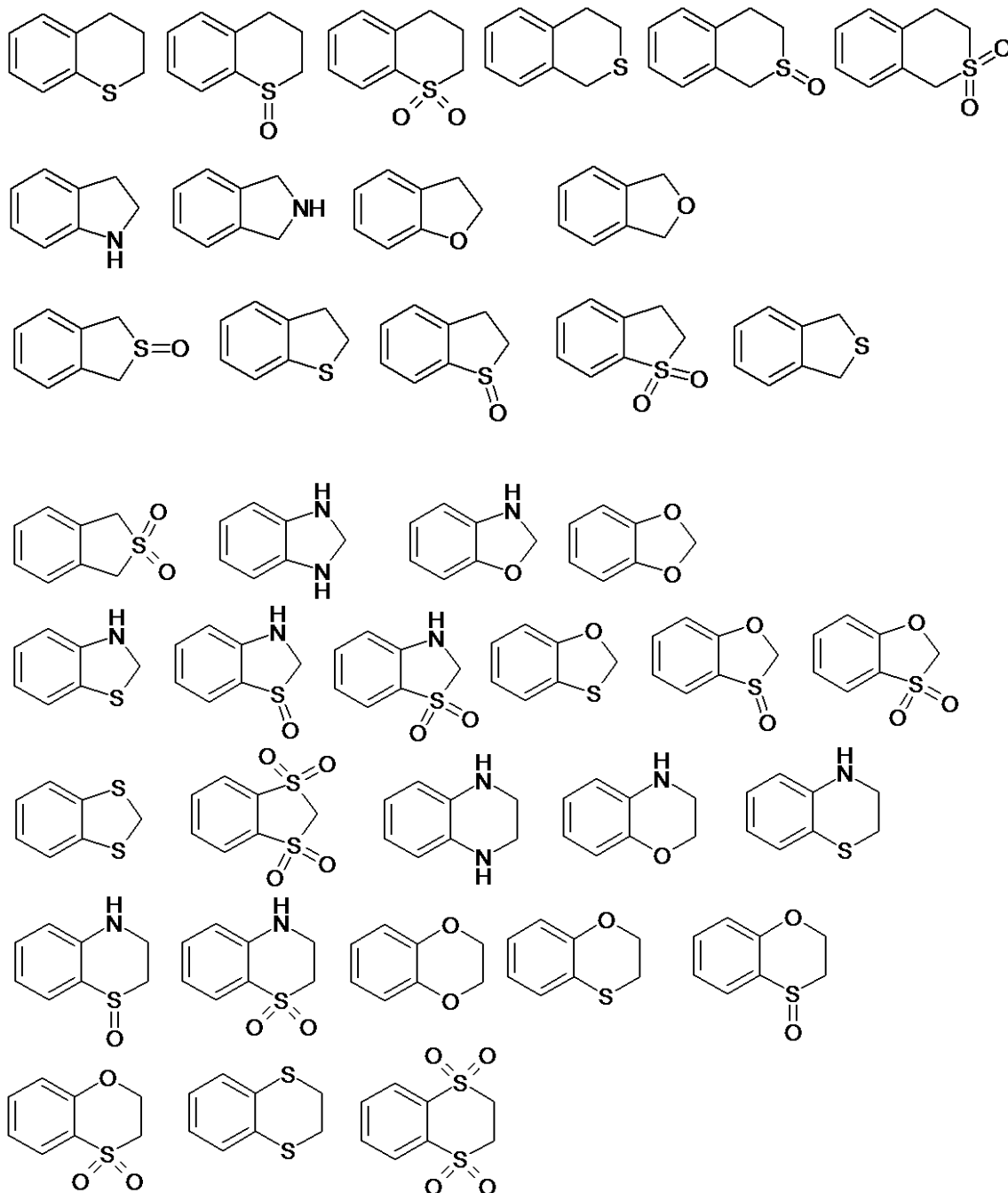


40



【 0 1 2 5 】

## 【化 50】



10

20

30

## 【0126】

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。

40

## 【0127】

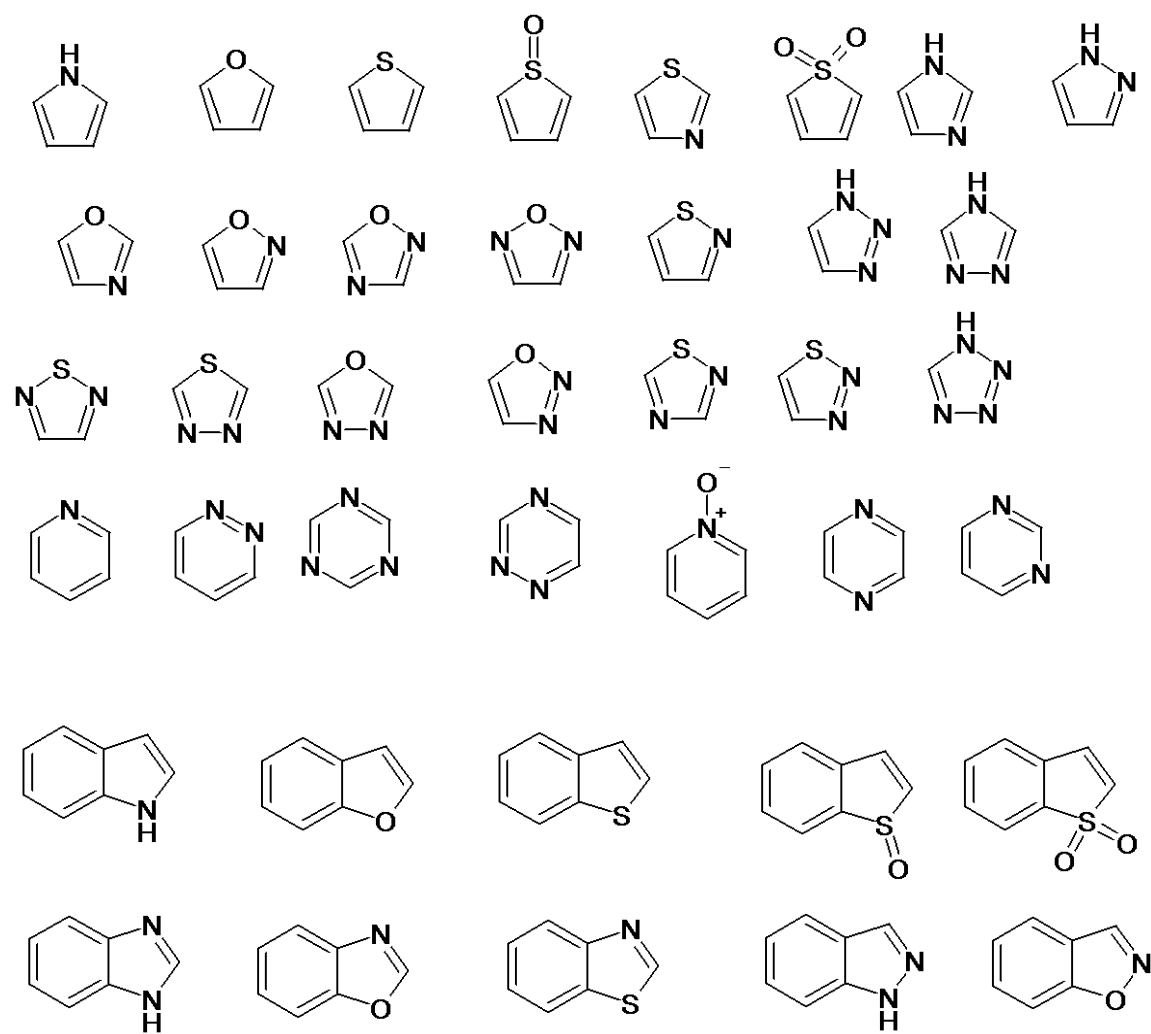
したがって、用語「ヘテロアリール」は、適切な価数が維持される限り、それぞれの形態が共有結合を介して任意の原子に結合することができるので、ラジカルとして図示され

50

ていない以下の例示的な構造を含む。

【 0 1 2 8 】

【 化 5 1 】



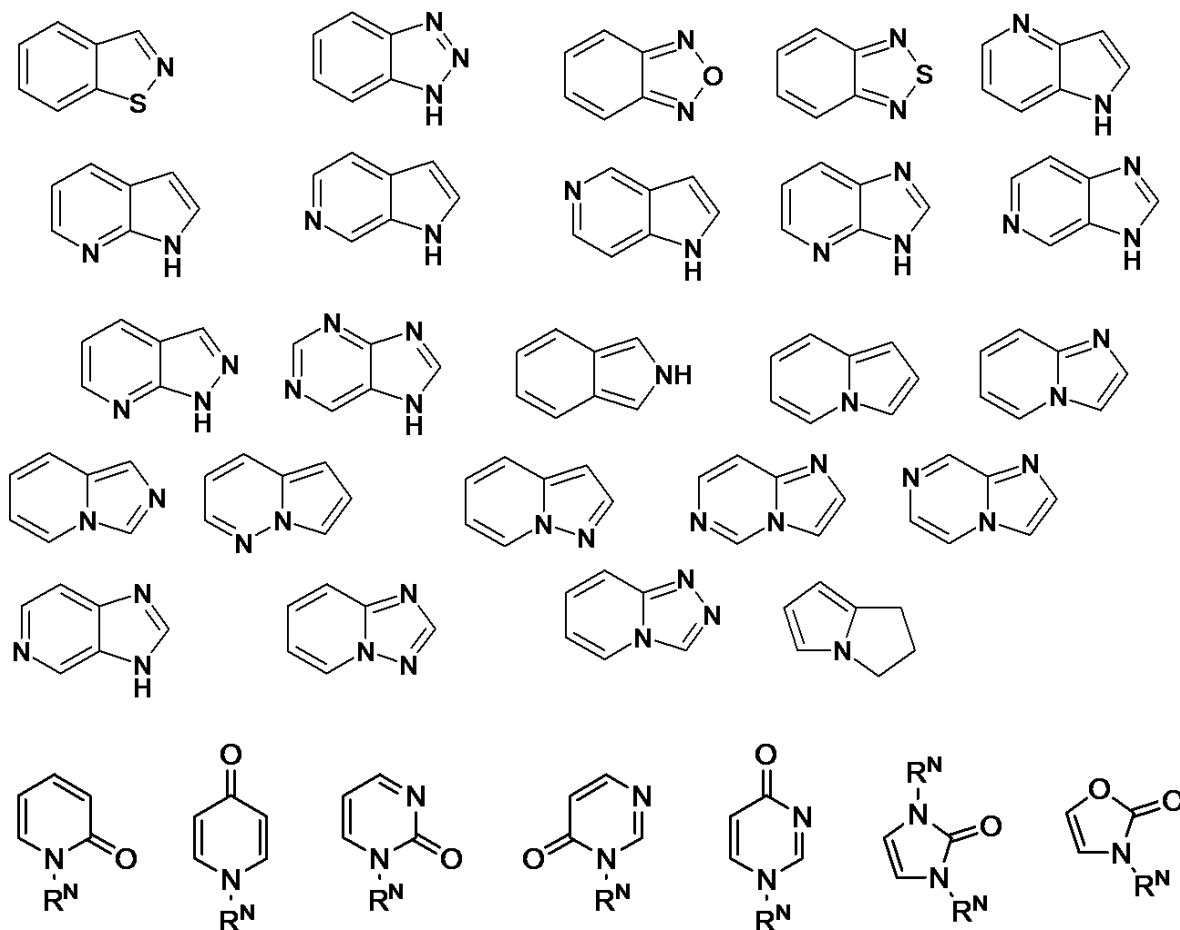
【 0 1 2 9 】

10

20

30

## 【化52】



$R^N = H$ 、またはC原子を介して結合している残基

## 【0130】

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。

## 【0131】

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。

## 【0132】

MIN6細胞[Miyazaki J et al. Endocrinology. 1990 Jul;127(1):126-32]に、ヒトGPR119 cDNA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、50  $\mu$ Mの $\beta$ -メルカプトエタノール、0.3 mg/mLのGenitacin、2 mMのGlutaMAX中、37  $^{\circ}$ 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、50  $\mu$ l)に播種する。次に、蓋で覆ったプレートを、37  $^{\circ}$ C / 5%CO<sub>2</sub>で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10  $\mu$ lを添加し、化合物を、刺激緩衝液(140 mMのNaCl、3.6 mMのKCl、0.5 mMのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.5 mMのMgSO<sub>4</sub>、1.5 mMのCaCl<sub>2</sub>、10 mMのHepes、5 mMのNaHCO<sub>3</sub> (pH 7.4)、0.5 mMのIBMXおよび0.1% B

10

20

30

40

50

S A、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。ピオチン-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。

10

## 【0133】

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。

## 【0134】

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]	例番号	EC <sub>50</sub> [nM]	例番号	EC <sub>50</sub> [nM]	例番号	EC <sub>50</sub> [nM]
1	31	12	35	23	103	34	27
2	11	13	24	24	83	35	33
3	487	14	21	25	103	36	46
4	94	15	60	26	156	37	59
5	118	16	159	27	6	38	63
6	96	17	964	28	3	39	67
7	25	18	7	29	3	40	89
8	36	19	97	30	5	41	159
9	19	20	92	31	6	42	231
10	101	21	123	32	14		
11	32	22	137	33	25		

20

30

## 【0135】

あるいは、GPR119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GPR119受容体を発現する細胞からのcAMPの蓄積の定量的検出は、PerkinElmer製LANCCE cAMP-384キット(Cat#AD0264)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GPR119受容体の突然変異型(メチオニン1がアミノ酸配列MKTIILSYIFCLVFADYKDDDDAで置き換えられ、T327およびS329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HEK293細胞を、細胞培地(DMEM、10%熱失活ウシ胎児血清、50IU/mLのペニシリン、50μg/mLのストレプトマイシン、10mMのHEPES、20μg/mLのG418硫酸塩)において、50~70%の集密度まで増殖させる。アッセイ当日、GPR119安定HEK293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1000個を、様々な濃度の試験化合物と共に37℃で20分間インキュベートする。次に、cAMP特異的抗体を含有する検出用緩衝液(50mMのHEPES、10mMの塩化カルシウム、0.35%トリトンX-100、1mg/mLのBSA)を、すべてのウェルに添加し、暗室中、室温で10分間静置して、平衡化する。平衡化の後、ユーロピウム標識cAMPトレーサー複合体を

40

50



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cAMP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cAMP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(30  $\mu$ M ~ 100 pMの範囲にわたる12点)、cAMP値の非線形回帰分析を使用して、EC<sub>50</sub>を決定する。

#### 【0136】

本発明の化合物のEC<sub>50</sub>値(すぐ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]	例番号	EC <sub>50</sub> [nM]	例番号	EC <sub>50</sub> [nM]	例番号	EC <sub>50</sub> [nM]
43	73	61	98	79	6	97	32
44	22	62	185	80	111	98	14
45	16	63	385	81	34	99	18
46	78	64	252	82	35	100	136
47	125	65	333	83	12	101	5
48	27	66	73	84	15	102	50
49	9	67	45	85	20	103	391
50	148	68	125	86	5	104	61
51	593	69	496	87	4	105	233
52	231	70	127	88	29	106	57
53	808	71	94	89	18	107	188
54	812	72	56	90	44	108	82
55	512	73	391	91	202	109	53
56	473	74	411	92	609	110	363
57	231	75	341	93	24	111	1609
58	553	76	46	94	8	112	789
59	1242	77	13	95	7		
60	29	78	9	96	65		

#### 【0137】

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。

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。

#### 【0138】

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

10

20

30

40

50

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。

本発明の化合物および医薬組成物はまた、例えば膵β細胞のアポトーシスまたは壊死などのβ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β細胞の数およびサイズを増大するのにも適している。

#### 【0139】

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β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。

10

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、

20

- 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HbA<sub>1c</sub>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、

- 膵β細胞の分解を予防もしくは治療し、かつ/または膵β細胞の機能性を改善かつ/もしくは修復し、かつ/または膵インスリン分泌の機能性を修復する方法、

30

- 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。

#### 【0140】

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）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1kg当たり0.001~10mg、例えば0.01~8mgである。各投与量単位は、好都合には、0.1~1000mg、例えば0.5~500mgを含有することができる。

40

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。

#### 【0141】

医薬組成物

50

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、例えば錠剤、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、例えば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 ~ 90 重量%、例えば 1 ~ 70 重量%の範囲である。

適切な錠剤は、例えば、式 I の 1 種または複数の化合物を、公知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、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、例えば、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。

#### 【0142】

##### 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、例えば糖尿病、肥満、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 つに関して、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。

#### 【0143】

抗糖尿病薬は、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レパグリニド、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、DPP-IV 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、11β-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、フィブレート系薬剤、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。

#### 【0144】

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 - I I 拮抗薬または A C E 阻害剤、E C E 阻害剤、利尿剤、 $\beta$ -遮断薬、Ca<sup>2+</sup>-拮抗薬、中枢性降圧薬、アルファ<sub>2</sub>-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チアジドなどの利尿剤と組み合わせて使用される。

#### 【0145】

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。

10

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 G P R 1 1 9 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 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。

20

#### 【0146】

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。

結果的に別の態様では、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もよい医薬組成物に関する。

30

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る。

#### 【実施例】

#### 【0147】

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 6 0 F<sub>254</sub> プレートおよび 2 5 4 n m の U V 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 2 0 °C の温度を示す。

生成物の特徴を決定するために用いた分析的な H P L C および S F C パラメータ ( T F A はトリフルオロ酢酸を示す ) 。

40

#### 【0148】

【表 4】

方法1 カラム	Waters X-terra MS C18, 4.6 x 30mm, 2.5µm			方法2 カラム	Waters XBridge C18, 4.6 x 30mm, 2.5µm, 60℃		
	A:水+0.1% HCO <sub>2</sub> H B:H <sub>3</sub> CCN+0.1%HCO <sub>2</sub> H				A:水+0.1% TFA B:メタノール+0.1%TFA		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	0.10	95	5		0.05	95	5
	3.10	2	98		2.05	0	100
	4.50	2	98		2.10	0	100
	5.00	95	5		2.35	0	100
流速	1.0mL/分			流速	3~4mL/分		
波長	210~420nm			波長	UV220、230または254nm		

【 0 1 4 9 】

【表 5】

方法3 カラム	Waters Sunfire C18, 4.6x 30mm, 2.5µm, 60℃			方法4 カラム	Waters Sunfire C18, 3x 30mm, 2.5µm, 60℃		
	A:水+0.1% TFA B:メタノール+0.1% TFA				A:水+0.1% TFA B:メタノール		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	0.05	95	5		0.30	95	5
	2.05	0	100		1.50	0	100
	2.10	0	100		1.55	0	100
	2.35	0	100		1.65	0	100
流速	3~4mL/分			流速	2.2~2.9mL/分		
波長	UV220、230または254nm			波長	UV220、230または254nm		

【 0 1 5 0 】

【表 6】

方法5 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30mm, 3.5µm, 60℃			方法6 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30mm, 3.5µm, 60℃		
	A:水+0.1% TFA B:メタノール+0.1% TFA				A:水+0.1% TFA B:メタノール+0.1% TFA		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	0.15	95	5		0.20	95	5
	1.70	0	100		1.50	0	100
	2.25	0	100		1.75	0	100
					1.85	95	5
流速	4mL/分			流速	4mL/分		
波長	UV220、230または254nm			波長	UV220、230または254nm		

【 0 1 5 1 】

【 表 7 】

方法7 カラム	Waters XBridge C18, 3 x 30mm, 2.5µm, 60°C			方法8 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30mm, 3.5µm, 60°C		
	A:水+0.2% TFA B:メタノール				A:水+0.1% HCO <sub>2</sub> H B:メタノール		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.0	95	5
	0.05	95	5		0.15	95	5
	1.40	0	100		1.7	0	100
	1.80	0	100		2.25	0	100
流速	2.2mL/分			流速	4mL/分		
波長	UV220、230または254nm			波長	UV220、230または254nm		

10

【 0 1 5 2 】

【 表 8 】

方法9 カラム	Waters Sunfire C18, 3x30mm, 2.5µm, 60°C			方法10 カラム	Waters Sunfire C18, 4.6x30mm, 2.5µm, 60°C		
	A:水+0.1% HCO <sub>2</sub> H B:メタノール				A:水+0.1% TFA B:メタノール		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	0.25	95	5		0.05	95	5
	1.70	0	100		2.05	0	100
	1.75	0	100		2.10	0	100
	1.90	0	100		2.40	0	100
流速	1.8~2.5mL/分			流速	3~4.5mL/分		
波長	UV220、230または254nm			波長	UV220、230または254nm		

20

30

【 0 1 5 3 】

【 表 9 】

方法11 カラム	Waters Sunfire C18, 3x30mm, 2.5µm, 60°C			方法12 カラム	XBridge C18, 4.6 x 50mm, 3.5µm, 40°C		
	A:水+0.1% TFA B:メタノール				A:水+0.1% NH <sub>4</sub> OH B:メタノール		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	0.25	95	5		2.00	0	100
	1.70	0	100				
	1.75	0	100				
	1.90	0	100				
流速	1.8~2.5mL/分			流速	1.5mL/分		
波長	UV220、230または254nm			波長	210~500nm		

40

50

【 0 1 5 4 】

【 表 1 0 】

方法13 カラム	XBridge C18, 4.6x 50mm, 3.5 μm, 40°C			方法14 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x 3 0mm, 3.5μm, 60°C		
	A:水+ 0.032% NH <sub>4</sub> OH B:メタノール				A:水+0.1% TFA B:メタノール		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	2.00	0	100		1.60	0	100
					1.85	0	100
					1.90	95	5
流速	1.5mL/分			流速	4mL/分		
波長	210～500nm			波長	UV220、230または254nm		

10

【 0 1 5 5 】

【 表 1 1 】

方法15 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30m m, 3.5μm, 60°C			方法16 カラム	Waters XBridge C18, 3.0x 3 0mm, 2.5μm, 60°C		
	A:水+0.1% TFA B:メタノール				A:水+0.1% NH <sub>4</sub> OH B:メタノール		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.0	95	5		0.00	95	5
	1.6	0	100		0.30	95	5
	1.85	0	100		1.50	0	100
	1.9	95	5		1.55	0	100
					1.70	0	100
流速	4.8mL/分			流速	2.2～2.9mL/分		
波長	UV220、230または254nm			波長	UV220、230または254nm		

20

30

【 0 1 5 6 】

【 表 1 2 】

方法17 カラム	Waters X-terra MS C18, 2.5μm 4.6x30mm,			方法18 カラム	Waters XBridge C18, 3x30m m, 2.5μm, 60°C		
	A:水+0.1% HCO <sub>2</sub> H B:H <sub>3</sub> CCN+0.1% HCO <sub>2</sub> H				A:水+0.1% NH <sub>4</sub> OH B:メタノール		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	2.00	0	100		0.05	95	5
	2.50	0	100		1.40	0	100
	2.60	95	5		1.80	0	100
流速	1.5mL/分			流速	2.2mL/分		
波長	210～420nm			波長	210～420nm		

40

【 0 1 5 7 】

【表 13】

方法19 カラム	Waters XBridge C18, 4,6x30mm, 3.5µm, 60°C			方法20 カラム	Phenomenex Synergi; MAX-RP, 2x50mm		
	A:水+0.1%NH <sub>4</sub> OH B:メタノール				A:水+0.025% TFA B:H <sub>3</sub> CCN+0.025% TFA		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	0.15	95	5		2.50	10	90
	1.70	0	100		3.50	10	90
	2.25	0	100				
流速	4mL/分			流速	1.0mL/分		
波長	210～420nm			波長	220または254nm		

10

【0158】

【表 14】

方法21 カラム	Phenomenex Synergi; MAX-RP, 2x50mm			方法22 SFC カラム	Chiral Technologies Chiralcel AD-H, 21x250mm, 5µm		
	A:水+0.025% TFA B:H <sub>3</sub> CCN+0.025% TFA				A:CO <sub>2</sub> B:EtOH+0.5%N,N-ジメチルエチルアミン		
	時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	90	10
	13.50	5	95		15	90	10
	15.50	5	95				
流速	1.0mL/分			流速	65mL/分		
波長	220または254nm			波長	220または254nm		

20

30

【0159】

【表 15】

方法23 カラム	Phenomenex Gemini: NX C18, 3x100mm, 5µm,		
	A:水+0.04% NH <sub>4</sub> OH B:H <sub>3</sub> CCN+0.04% NH <sub>4</sub> OH		
	時間(分)	A%	B%
	0.00	95	5
	5.20	5	95
流速	2.0mL/分		
波長	220または254nm		

40

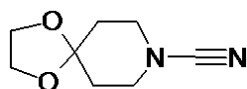
【0160】

中間体 1

1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリル



## 【化53】



プロモニトリル (11.12 g) を、ジクロロメタン (125 mL) およびテトラヒドロフラン (125 mL) 中、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン (10.00 g) およびエチルジイソプロピルアミン (59.92 mL) の混合物に添加する。反応混合物を終夜室温で撹拌する。水を加え、有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。TLC:  $r_f = 0.80$  (酸化アルミニウム、酢酸エチル/石油エーテル 3:1)、質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 169 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

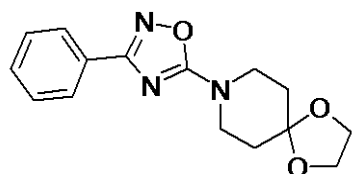
10

## 【0161】

中間体2

8-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン

## 【化54】



20

テトラヒドロフラン (18.00 mL) 中塩化亜鉛の 0.5 M 溶液を、酢酸エチル (20 mL) 中 N-ヒドロキシ-ベンズアミジン (817 mg) および 1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル (1.00 g) の混合物に、室温で滴下添加する。反応混合物を 50 で 3 時間撹拌し、室温に冷却する。沈殿物を濾別し、エタノール (10 mL) および氷酢酸 (5 mL) の混合物中で 100 にして 1 時間加熱する。溶媒を蒸発させ、粗生成物を HPLC によって精製する。TLC:  $r_f = 0.88$  (シリカゲル、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)、質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 288 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

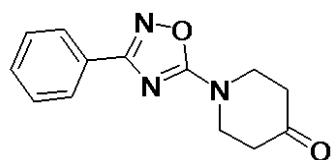
## 【0162】

30

中間体3

1-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-オン

## 【化55】



8-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン (660 mg)、HCl 濃縮水溶液 (5 mL) および水 (5 mL) の混合物を終夜室温で保持する。混合物を、アンモニア濃縮水溶液で塩基性にし、沈殿物を濾別し、ジクロロメタンに溶解する。得られた溶液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。TLC:  $r_f = 0.33$  (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル 2:1)、質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 244 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

## 【0163】

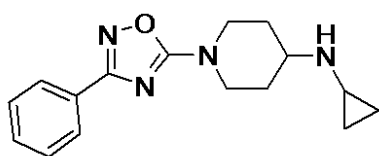
中間体4

シクロプロピル-[1-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミン

50

【 0 1 6 4 】

【 化 5 6 】



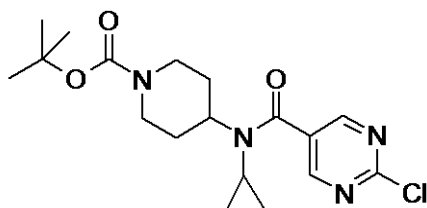
ジクロロメタン ( 7 m L ) 中、 1 - ( 3 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - オン ( 4 0 0 m g )、シクロプロピルアミン ( 1 2 0 μ L )、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 4 2 0 m g ) および氷酢酸 ( 0 . 2 0 m L ) の混合物を、室温で 2 日間攪拌する。ジクロロメタンを添加し、混合物を  $K_2CO_3$  水溶液で洗浄する。有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。TLC :  $r_f = 0 . 3 0$  ( シリカゲル、 $CH_2Cl_2 / MeOH$  9 5 : 5 )、質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m / z = 2 8 5 [ M + H ]^+$ 。

【 0 1 6 5 】

中間体 5

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

【 化 5 7 】



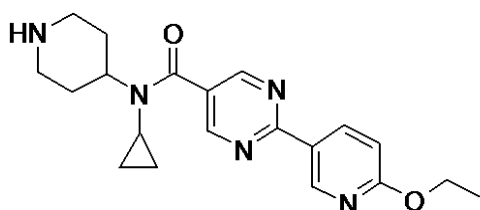
テトラヒドロフラン ( 1 5 m L ) 中、 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 2 . 0 0 g )、エチルジイソプロピルアミン ( 6 . 3 9 m L )、およびクロロ - N , N , N ' , N ' - テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート ( 4 . 2 1 g ) の混合物を室温で 4 5 分間攪拌した後、 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 2 . 9 4 g ) を添加する。生成した混合物を室温で 1 時間攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を HPLC (  $H_2O / MeOH / TFA$  ) によって精製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 1 . 8 9$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m / z = 3 8 1 / 3 8 3 ( Cl ) [ M + H ]^+$ 。

【 0 1 6 6 】

中間体 6

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 5 8 】



$Na_2CO_3$  水溶液 ( 2 M、1 . 0 5 m L ) および  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  ( 2 2 m g ) を、 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) およびメタノール ( 1 0 m L ) 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 ( 4 0 0 m g ) および 2 - エトキシ - 5 - ピリジンボロン酸 ( 3 5 1 m g ) の混合物にアルゴン雰囲気下で添加する。反応混合物を終夜 8 0 で攪拌する。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンおよび水と混

合する。水相をジクロロメタンで抽出し、混合有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸を添加する。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮する。粗生成物をHPLCによって精製して(MeOH/H<sub>2</sub>O/TF A)、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得る。LC(方法4):  $t_R = 0.99$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 368 [M+H]^+$ 。

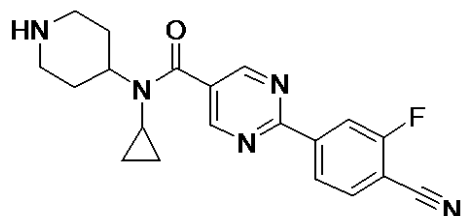
【0167】

中間体7

2-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-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59】

10



標題化合物を、中間体6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4):  $t_R = 0.97$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 366 [M+H]^+$ 。

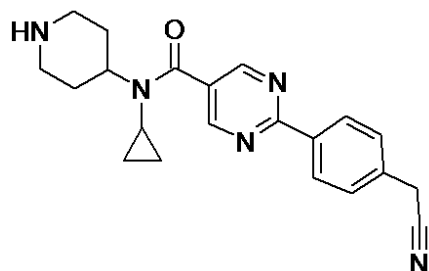
20

【0168】

中間体8

2-(4-シアノメチル-フェニル)-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60】



30

標題化合物を、中間体6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(4-シアノメチルフェニル)ボロン酸から調製する。LC(方法4):  $t_R = 0.85$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 362 [M+H]^+$ 。

40

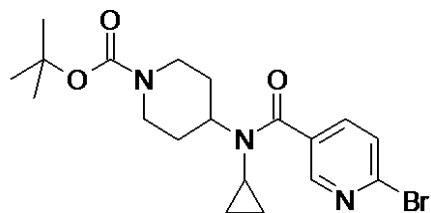
【0169】

中間体9

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

【0170】

## 【化 6 1】



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 分間攪拌した後、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 - ブチルエステル ( 2 . 0 0 g ) の N  
 , N - ジメチルホルムアミド ( 5 m L ) 溶液を添加する。生成した混合物を終夜室温で攪  
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 N a O H 水溶液、お  
よびブラインで洗浄し、M g S O <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、標題化合物を得る。L C ( 方法 5 ) : t<sub>R</sub> = 1 .  
5 9 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 4 2 4 / 4 2 6 ( B r ) [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

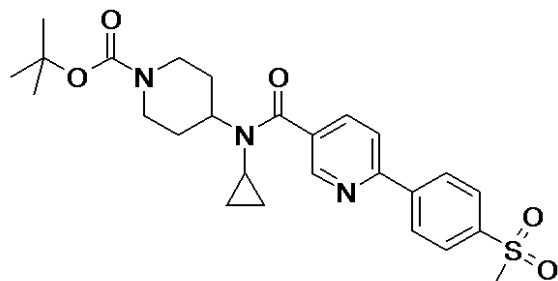
## 【 0 1 7 1 】

中間体 1 0

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 - ブチルエステル

20

## 【化 6 2】



2 M の N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 8 . 2 6 m L ) を、N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 m L )  
 ) 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 e r t - ブチルエステル ( 5 0 0 m g ) および 4 - ( メタ  
ンスルホニル ) フェニルボロン酸 ( 2 5 9 m g ) の混合物に添加する。アルゴンで混合物  
を 1 0 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錯体 ( 9 6 m g ) を添加する。生成した混合物を 9 0 °  
で 6 時間攪拌する。室温に冷却した後、水 ( 5 0 m L ) を添加し、水相を酢酸エチルで抽出  
する。有機相を M g S O <sub>4</sub> 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 ) 、標題化合物を得る。  
L C ( 方法 6 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 1 7 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 5 0 0 [ M +  
H ] <sup>+</sup>。

30

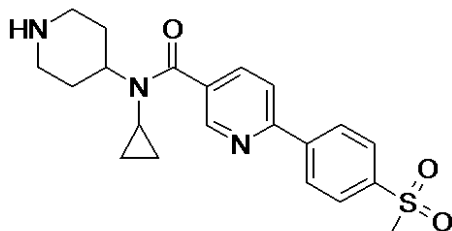
40

## 【 0 1 7 2 】

中間体 1 1

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

## 【化 6 3】



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、標題化合物を 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 tert - ブチルエステルから調製する。LC (方法 6) :  $t_R = 0.70$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 400 [M + H]^+$ 。

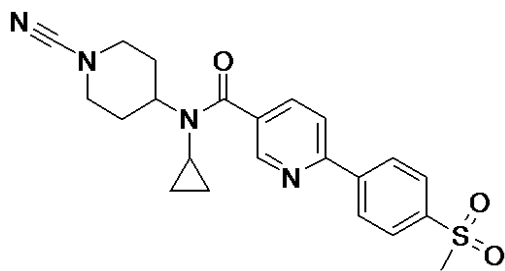
10

## 【0173】

中間体 12

N - ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - N - シクロプロピル - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - ニコチンアミド

## 【化 6 4】



20

プロモニトリル ( 44 mg ) 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 ( 111 mg ) およびエチルジイソプロピルアミン ( 238  $\mu$ L ) のジクロロメタン ( 2.5 mL ) およびテトラヒドロフラン ( 2.5 mL ) 溶液に添加する。反応混合物を 2 日間室温で撹拌した後、水および酢酸エチルを添加する。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。粗生成物を、さらなる精製なしに次の反応ステップで使用する。LC (方法 7) :  $t_R = 0.87$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 425 [M + H]^+$ 。

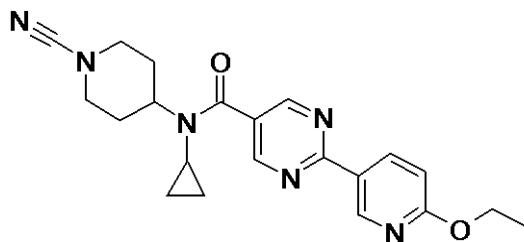
30

## 【0174】

中間体 13

2 - ( 6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド

## 【化 6 5】



40

標題化合物を、中間体 12 において記載した手順に類似の手順に従って、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 - アミドから調製する。LC (方法 3) :  $t_R = 1.89$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 393 [M + H]^+$ 。

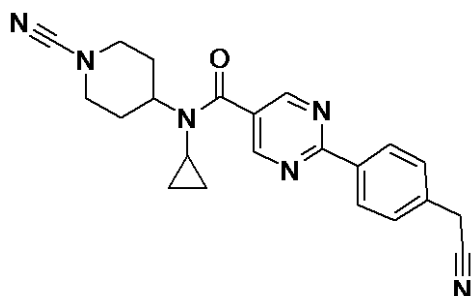
50

## 【 0 1 7 5 】

## 中間体 1 4

2 - ( 4 - シアノメチル - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド

## 【 化 6 6 】



10

標題化合物を、中間体 1 2 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ( 4 - シアノメチル - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミドから調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 1.66$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 387 [M+H]^+$ 。

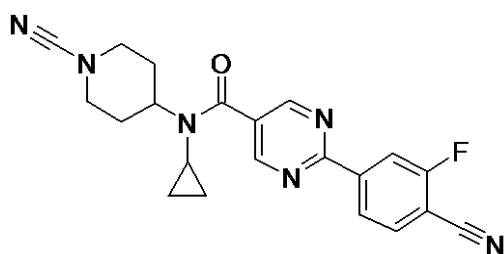
## 【 0 1 7 6 】

## 中間体 1 5

2 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド

20

## 【 化 6 7 】



標題化合物を、中間体 1 2 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 ) - 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 - アミドから調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 1.85$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 391 [M+H]^+$ 。

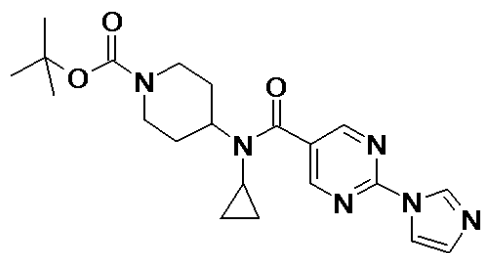
30

## 【 0 1 7 7 】

## 中間体 1 6

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 tert - ブチルエステル

## 【 化 6 8 】



40

N - メチル - 2 - ピロリジノン ( 10 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 tert - ブチルエステル ( 3.00 g )、エチルジイソプロピルアミン ( 1.97 mL ) および 1 H - イミダゾール ( 520 mg ) の混合物を終夜 100 で攪拌する。室温に冷却した後、水を添加し、沈殿物を濾別し、乾燥させる。LC ( 方法 9 ) :  $t_R = 1.29$  分 ; 質量ス

50

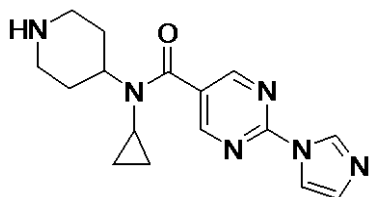
ペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 413 [M + H]<sup>+</sup>。

【0178】

中間体 17

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69】



10

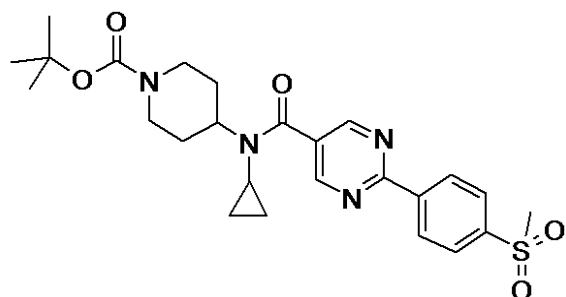
ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸で処理することによって、標題化合物を 4 - [シクロプロピル - (2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから調製する。LC (方法 10) : t<sub>R</sub> = 0.68 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 313 [M + H]<sup>+</sup>。

【0179】

中間体 18

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 tert - ブチルエステル

【化70】



20

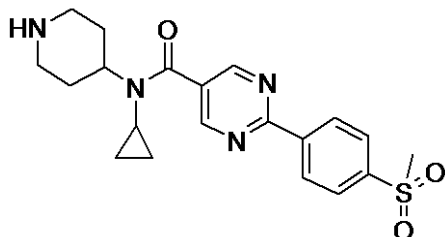
標題化合物を、中間体 6 において記載した手順に類似の手順に従って、4 - [(2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよび 4 - (メタンスルホニル) フェニルボロン酸から調製する。LC (方法 10) : t<sub>R</sub> = 1.92 分; 質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) : m/z = 545 [M + HCOO]<sup>-</sup>。

【0180】

中間体 19

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 - ピペリジン - 4 - イル - アミド

【化71】



30

40

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、標題化合物を 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 tert - ブチルエステルから調製する。LC (方法 10) : t<sub>R</sub> = 1.20 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 401 [M +

50

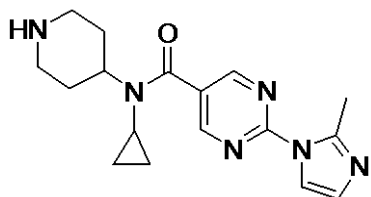
H]<sup>+</sup>。

【0181】

中間体20

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

【化72】



10

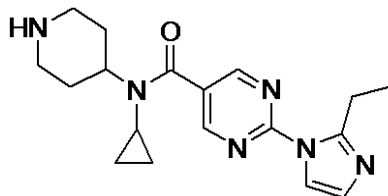
標題化合物を、中間体16および中間体17において記載した手順に類似の手順に従って、4-[(2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび2-メチル-1H-イミダゾールから調製する。LC(方法10): t<sub>R</sub> = 0.56分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 327 [M + H]<sup>+</sup>。

【0182】

中間体21

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73】



20

標題化合物を、中間体16および中間体17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2-エチル-1H-イミダゾールから調製する。LC(方法10): t<sub>R</sub> = 0.56分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 341 [M + H]<sup>+</sup>。

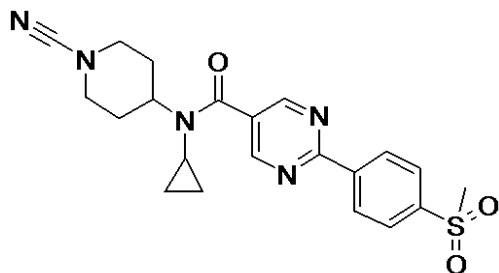
30

【0183】

中間体22

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(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミド

【化74】



40

標題化合物を、中間体12において記載した手順に類似の手順に従って、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-ピペリジン-4-イル-アミドから調製する。LC(方法10): t<sub>R</sub> = 1.58分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 426 [M + H]<sup>+</sup>。

50



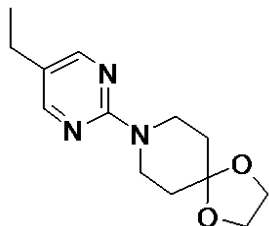
## 【 0 1 8 4 】

中間体 2 3

8 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン

## 【 0 1 8 5 】

【 化 7 5 】



10

テトラヒドロフラン ( 6 0 m L ) 中、 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 1 1 . 0 8 m L )、 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 7 . 5 0 m L )、およびエチルジイソプロピルアミン ( 1 5 . 5 0 m L ) の混合物を 3 0 分間加熱還流させる。室温に冷却した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、 0 . 1 M クエン酸およびブラインで洗浄する。水相を 1 M の N a O H 水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出する。混合有機相を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて、標題化合物を得る。LC ( 方法 1 1 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 1 0 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 5 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

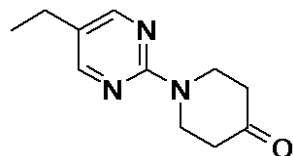
20

## 【 0 1 8 6 】

中間体 2 4

1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - オン

【 化 7 6 】



30

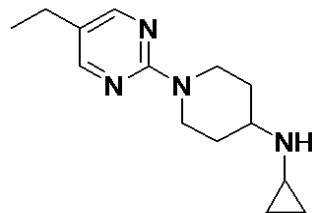
標題化合物を、中間体 3 において記載した手順に類似の手順に従って、8 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカンから調製する。LC ( 方法 1 1 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 9 2 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 0 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 1 8 7 】

中間体 2 5

シクロプロピル - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミン

【 化 7 7 】



40

標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。LC ( 方法 1 2 ) : t<sub>R</sub> = 2 . 5 3 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 4 7 [ M + H ] <sup>+</sup>。

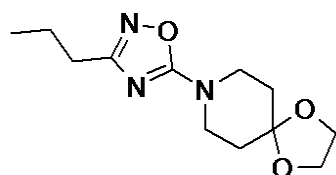
50

## 【 0 1 8 8 】

中間体 2 6

8 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン

## 【 化 7 8 】



10

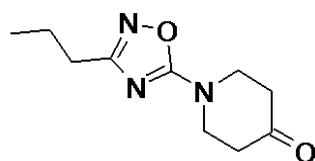
標題化合物を、中間体 2 において記載した手順に類似の手順に従って、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリルおよび N - ヒドロキシ - プチルアミジンから調製する。LC ( 方法 1 4 ) :  $t_R = 1.16$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 254 [M+H]^+$ 。

## 【 0 1 8 9 】

中間体 2 7

1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - オン

## 【 化 7 9 】



20

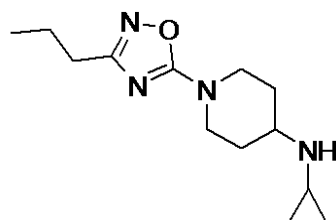
標題化合物を、中間体 3 において記載した手順に類似の手順に従って、8 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカンから調製する。LC ( 方法 1 4 ) :  $t_R = 0.95$  分、質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 210 [M+H]^+$ 。

## 【 0 1 9 0 】

中間体 2 8

シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミン

## 【 化 8 0 】



30

40

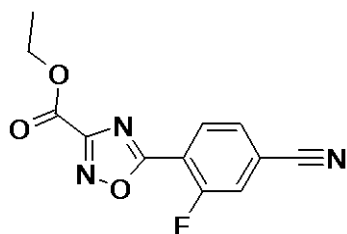
標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - オンから調製する。LC ( 方法 1 4 ) :  $t_R = 0.79$  分、質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 251 [M+H]^+$ 。

## 【 0 1 9 1 】

中間体 2 9

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 8 1】



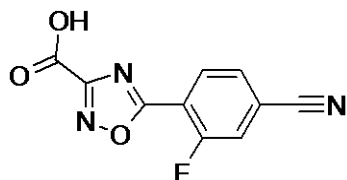
4 - シアノ - 2 - フルオロベンゾイルクロリド ( 4 5 0 m g ) のジクロロメタン ( 5 m L ) 溶液を、アミノ - ヒドロキシイミノ - 酢酸エチルエステル ( 3 5 0 m g ) の 2 , 6 - ジメチル - ピリジン ( 1 m L ) 溶液に添加し、反応混合物を終夜室温で撹拌する。水を添加し、有機相を分離し、1 N 塩酸、水、およびブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮する。暗色の残留物を 1 7 0 ° にして 2 時間加熱する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する ( シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 5 : 3 5 ) 。 L C ( 方法 1 5 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 0 8 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 6 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 1 9 2 】

中間体 3 0

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 8 2】



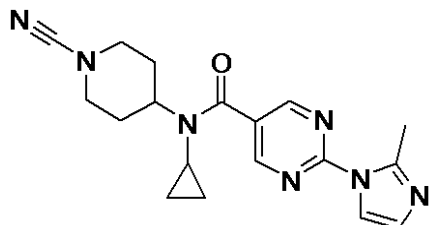
テトラヒドロフラン中の L i O H 水溶液で処理することによって、標題化合物を 5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルから調製する。L C ( 方法 1 5 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 6 9 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 3 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 1 9 3 】

中間体 3 1

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 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド

## 【化 8 3】



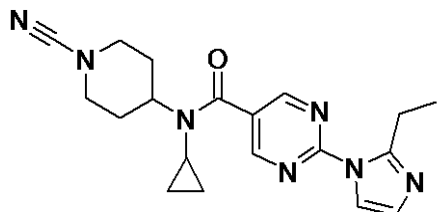
C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 m L ) および T H F ( 1 0 m L ) 中の 2 - ( 2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド ( 3 1 0 m g 、 中間体 2 0 ) および D I P E A ( 0 . 4 2 m L ) に、プロモシアン ( 1 2 0 m g ) を添加し、混合物を室温で 1 2 時間撹拌する。混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび水を添加し、有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濃縮して標題化合物を得る。L C ( 方法 3 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 0 7 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 3 5 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 1 9 4 】

## 中間体 3 2

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 ( 1 - シアノ  
ノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド

【化 8 4】



10

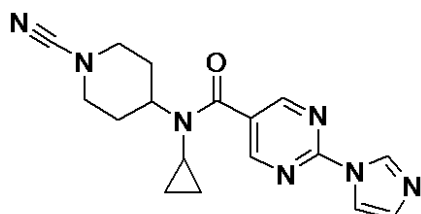
標題化合物を、中間体 3 1 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ( 2 - エ  
チル - イミダゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリ  
ジン - 4 - イル - アミド ( 中間体 2 1 ) から調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 1.16$   
分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 366 [M + H]^+$ 。

【0195】

## 中間体 3 3

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

【化 8 5】



20

標題化合物を、中間体 3 1 において記載した手順に類似の手順に従って、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 ( 中間体 1 7 ) から調製する。LC ( 方法 1 6 ) :  $t_R = 0.93$  分 ; 質量スペク  
トル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 338 [M + H]^+$ 。

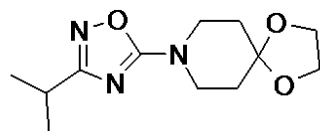
【0196】

30

## 中間体 3 4

8 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 , 4 - ジオ  
キサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン

【化 8 6】



標題化合物を、中間体 2 において記載した手順に類似の手順に従って、1 , 4 - ジオキ  
サ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリルおよび N - ヒドロキシ - イ  
ソブチルアミジンから調製する。LC ( 方法 1 7 ) :  $t_R = 1.56$  分 ; 質量スペクトル  
(  $ESI^+$  ) :  $m/z = 254 [M + H]^+$ 。

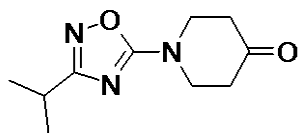
【0197】

40

## 中間体 3 5

1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン -  
4 - オン

## 【化 8 7】



標題化合物を、中間体 3 において記載した手順に類似の手順に従って、8 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカンから調製する。質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 1 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

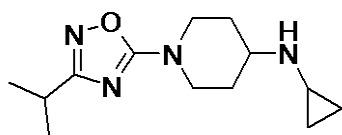
## 【 0 1 9 8 】

10

中間体 3 6

シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミン

## 【化 8 8】



標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 5 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

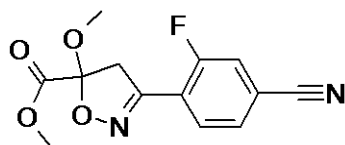
20

## 【 0 1 9 9 】

中間体 3 7

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 8 9】



30

トリエチルアミン ( 1 . 0 5 m L ) を、ジクロロメタン ( 7 . 5 m L ) 中、( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒドクロロオキシム ( 6 0 0 m g ) および 2 - メトキシアクリレート ( 4 2 1 m g ) の混合物に滴下添加する。反応混合物を終夜室温で攪拌する。水を添加し、水相を酢酸エチルで抽出する。混合有機相をブラインで洗浄し、M g S O <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 8 0 : 2 0 5 0 : 5 0 ) 標題化合物を得る。L C ( 方法 1 8 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 9 3 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 2 7 9 [ M + H ] <sup>+</sup>。

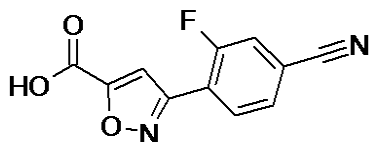
## 【 0 2 0 0 】

40

中間体 3 8

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 9 0】



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 ( 1 7 2 m g ) 、 1 N の N a O H 水溶液 ( 2 m L ) 、 およびテトラヒドロフラン ( 5 m L ) の混合物を室温で 3 時間攪拌する。反応

50

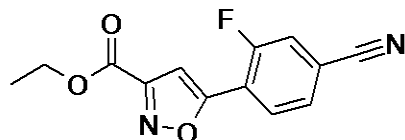
混合物を 1 N の塩酸 ( 約 pH 3 ) で酸性化し、減圧下で濃縮する。残留物を水と共に粉碎し、沈殿物を濾別し、乾燥させることによって、標題化合物を得る。LC ( 方法 18 ) :  $t_R = 0.38$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) :  $m/z = 231 [M-H]^-$ 。

【0201】

中間体 39

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 9 1】



10

1, 4 - ジオキサン ( 15 mL ) 中、5 - クロロ - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル ( 600 mg )、4 - シアノ - 2 - フルオロフェニルボロン酸 ( 665 mg )、および  $Na_2CO_3$  水溶液 ( 2 M ; 4.41 mL ) の混合物をアルゴンで 15 分間バージした後、 $Pd(PPh_3)_4$  ( 276 mg ) を添加する。反応混合物を、アルゴン雰囲気下、マイクロ波オーブン中で 20 分間にわたって 140 ° に加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水および酢酸エチルと混合する。水相を酢酸エチルで抽出し、混合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。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する ( シクロヘキサン / 酢酸エチル 80 : 20 50 : 50 )。LC ( 方法 19 ) :  $t_R = 1.50$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 261 [M+H]^+$ 。

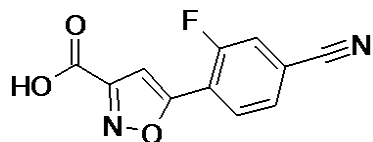
20

【0202】

中間体 40

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 2】



30

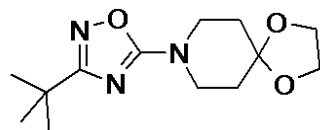
テトラヒドロフラン中の NaOH 水溶液で処理することによって、標題化合物を 5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルから調製する。LC ( 方法 18 ) :  $t_R = 0.32$  分; 質量スペクトル (EI) :  $m/z = 232 [M]^+$ 。

【0203】

中間体 41

8 - ( 3 - tert - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン

【化 9 3】



40

標題化合物を、中間体 2 において記載した手順に類似の手順に従って、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボニトリルおよび N - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミジンから調製する。LC ( 方法 8 ) :  $t_R = 1.53$  分、質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 268 [M+H]^+$ 。

【0204】

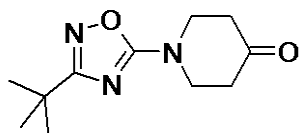
中間体 42

1 - ( 3 - tert - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジ

50

ン - 4 - オン

【化 9 4】



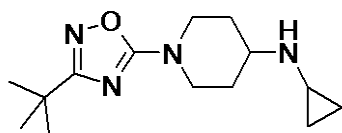
標題化合物を、中間体 3 において記載した手順に類似の手順に従って、8 - ( 3 - t e r t - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカンから調製する。LC ( 方法 8 ) :  $t_R = 1.31$  分、質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 224 [M+H]^+$ 。

【 0 2 0 5 】

中間体 4 3

[ 1 - ( 3 - t e r t - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - シクロプロピル - アミン

【化 9 5】



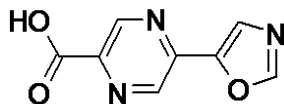
標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから得る。LC ( 方法 8 ) :  $t_R = 0.95$  分、質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 265 [M+H]^+$ 。

【 0 2 0 6 】

中間体 4 4

5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸

【化 9 6】



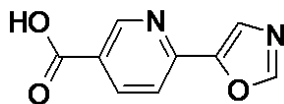
$Na_2CO_3$  水溶液 ( 2 M、14.5 mL ) および [ 1 , 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - フェロセン ] ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 ( 950 mg ) を、N , N - ジメチルホルムアミド ( 20 mL ) 中、5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル ( 2.00 g ) および 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 2 - [ トリス ( イソプロピル ) シリル ] - オキサゾール ( 4.70 g ) の混合物にアルゴン雰囲気下で添加する。反応混合物を終夜 80 で攪拌する。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物を水と混合し、4 N の塩酸 ( 12 mL ) で酸性化する。酢酸エチルの添加で沈殿物が形成されるので、これを濾別し、酢酸エチルおよびメタノールで洗浄し、乾燥させる。LC ( 方法 7 ) :  $t_R = 0.46$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^-$  ) :  $m/z = 190 [M-H]^-$ 。

【 0 2 0 7 】

中間体 4 5

6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸

【化 9 7】



標題化合物を、中間体 4 5 において記載した手順に類似の手順に従って、6 - ブロモ - ニコチン酸および 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 - [ トリス ( イソプロピル ) シリル ] - オキサゾールから調製する。質

10

20

30

40

50

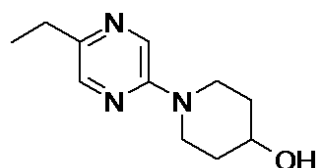
量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 189 [M - H]^+$ 。

【0208】

中間体 46

1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オール

【化98】



10

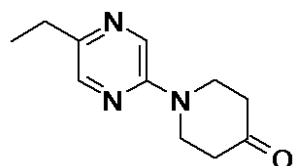
イソプロパノール (15 mL) 中、2 - ブロモ - 5 - エチル - ピラジン (1.66 g) および 4 - ヒドロキシ - ピペリジン (2.24 g) の混合物を、オートクレーブ内で 150 にして終夜加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水およびジクロロメタンと混合する。水相をジクロロメタンで抽出し、混合有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。LC (方法 7) :  $t_R = 0.66$  分、質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 208 [M + H]^+$ 。

【0209】

中間体 47

1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オン

【化99】



20

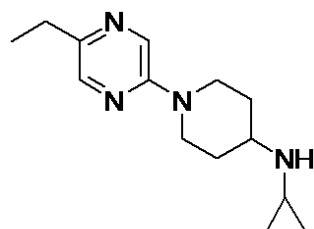
ジクロロメタン中、デス - マーチンペルヨージナンによる室温での酸化によって、標題化合物を 1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オールから調製する。LC (方法 7) :  $t_R = 0.73$  分、質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 206 [M + H]^+$ 。

【0210】

中間体 48

シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン

【化100】



40

標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。LC (方法 7) :  $t_R = 0.65$  分、質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 247 [M + H]^+$ 。

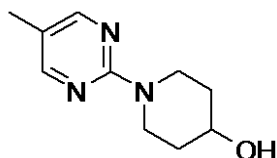
【0211】

中間体 49

1 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オール



## 【化 1 0 1】



標題化合物を、中間体 4 7 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - クロロ - 5 - メチル - ピリミジンおよび 4 - ヒドロキシ - ピペリジンから調製する。LC (方法 7) :  $t_R = 0.48$  分、質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 194 [M + H]^+$ 。

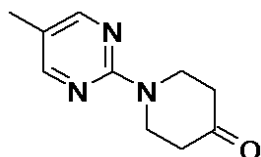
## 【0 2 1 2】

10

中間体 5 0

1 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オン

## 【化 1 0 2】



標題化合物を、中間体 4 8 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オールから調製する。LC (方法 7) :  $t_R = 0.54$  分、質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 192 [M + H]^+$ 。

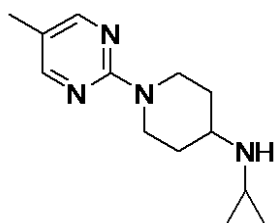
20

## 【0 2 1 3】

中間体 5 1

シクロプロピル - [1 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン

## 【化 1 0 3】



30

標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。LC (方法 7) :  $t_R = 0.55$  分、質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 233 [M + H]^+$ 。

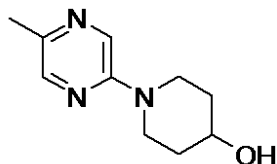
## 【0 2 1 4】

中間体 5 2

1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オール

40

## 【化 1 0 4】



標題化合物を、中間体 4 7 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ブロモ - 5 - メチル - ピラジンおよび 4 - ヒドロキシ - ピペリジンから調製する。LC (方法 8) :  $t_R = 0.94$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 194 [M + H]^+$ 。

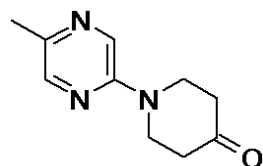
## 【0 2 1 5】

50

## 中間体 5 3

1 - ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - オン

【化 1 0 5】



標題化合物を、中間体 4 8 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - オールから調製する。LC ( 方法 7 ) :  $t_R = 0.56$  分、質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) :  $m/z = 192 [M+H]^+$ 。

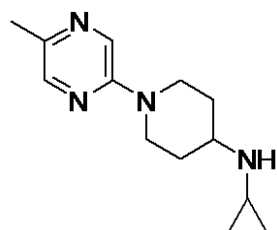
10

【0 2 1 6】

## 中間体 5 4

シクロプロピル - [ 1 - ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミン

【化 1 0 6】



20

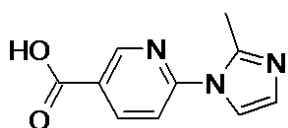
標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。LC ( 方法 7 ) :  $t_R = 0.68$  分、質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) :  $m/z = 233 [M+H]^+$ 。

【0 2 1 7】

## 中間体 5 5

6 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - カルボン酸

【化 1 0 7】



N - メチルピロリドン ( 6 mL ) 中、メチル 6 - クロロピリジン - 3 - カルボキシレート ( 0.75 g )、N, N - ジイソプロピル - エチル - アミン ( 1.75 mL ) および 2 - メチル - 1 H - イミダゾール ( 0.58 g ) の混合物を 100 にして終夜加熱する。追加の 2 - メチル - 1 H - イミダゾール ( 0.58 g ) を添加し、反応を 100 で 2 日間継続する。酢酸エチルを添加し、混合物を飽和した塩化アンモニウムで洗浄する。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物であるエステルを MeOH ( 4 mL ) に溶解し、水 ( 2 mL ) 中 KOH ( 1.5 g ) を添加し、室温で 2 時間保持する。MeOH を減圧下で除去し、水相を 1 N の HCl で酸性化し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濃縮することによって標題化合物を得る。LC ( 方法 20 ) :  $t_R = 0.51$  分 ; 質量スペクトル ( API ) :  $m/z = 204 [M+H]^+$ 。

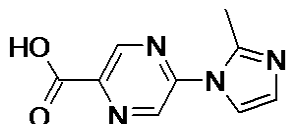
40

【0 2 1 8】

## 中間体 5 6

5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸

## 【化 1 0 8】



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 )、 $K_2CO_3$  ( 1 . 8 g ) および 2 - メチル - 1 H - イミダゾール ( 1 . 3 g ) の混合物を、100 にして終夜加熱する。LCMS による粗生成物である混合物の分析は、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 によって精製する。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 0 . 2 7$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 205 [M + H]^+$ 。

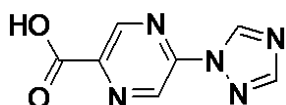
10

## 【 0 2 1 9】

中間体 5 7

5 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸

## 【化 1 0 9】



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 )、 $K_2CO_3$  ( 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、100 にして終夜加熱する。LCMS による粗生成物である混合物の分析は、けん化された生成物を示す。生成物を 1 N の HCl 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、標題化合物を得る。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1 . 0 6$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 192 [M + H]^+$ 。

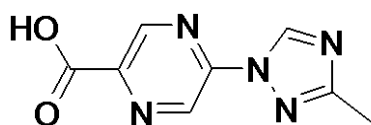
20

## 【 0 2 2 0】

中間体 5 8

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

## 【化 1 1 0】



30

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 )、 $K_2CO_3$  ( 1 . 8 g ) および 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール ( 1 . 2 g ) の混合物を、100 にして終夜加熱する。LCMS による粗生成物である混合物の分析は、けん化された生成物を示す。生成物を 1 N の HCl 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、標題化合物を得る。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1 . 2 1$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 206 [M + H]^+$ 。

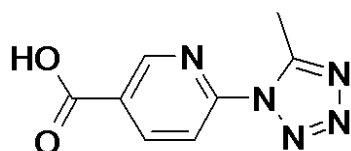
40

## 【 0 2 2 1】

中間体 5 9

6 - ( 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - カルボン酸

## 【化 1 1 1】



50

## 【 0 2 2 2 】

メチル 6 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 5 2 g ) のジクロロメタン ( 1 0 m L ) およびピリジン ( 3 m L ) 溶液に、無水酢酸 ( 2 g ) を添加し、溶液を終夜室温で撹拌する。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、飽和した水性  $\text{CuSO}_4$ 、次いで水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮する。N - アシル化合物を  $\text{MeCN}$  ( 2 0 m L ) に溶解し、アジ化ナトリウム ( 4 g ) および  $\text{SiCl}_4$  ( 4 m L ) を添加し、混合物を終夜室温で撹拌する。反応物を、氷 /  $\text{NaHCO}_3$  の混合物にゆっくりと添加することによってクエンチし、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。粗生成物であるエステルを  $\text{MeOH}$  ( 3 0 m L ) に溶解し、4 M の  $\text{NaOH}$  ( 3 m L ) を添加し、室温で 2 時間撹拌する。混合物を 6 M の  $\text{HCl}$  で pH 7 に中和し、濃縮し、次いで 6 M の  $\text{HCl}$  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、標題化合物を得る。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1 . 5 2$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 206 [M+H]^+$ 。

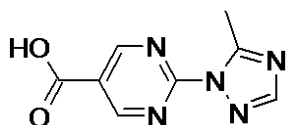
10

## 【 0 2 2 3 】

中間体 6 0

2 - ( 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボン酸

## 【 化 1 1 2 】



20

2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 . 5 g ) を  $\text{MeOH}$  ( 2 5 m L ) に溶解し、ヒドラジン ( 5 m L ) を室温で添加する。発熱反応が生じ、固体沈殿物が形成する。固体を濾別し、少しの  $\text{MeOH}$  で洗浄し、吸引により乾燥させてヒドラジン中間体を得る。ヒドラジンを酢酸 ( 4 m L ) に溶解し、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 2 0 0 7 / 0 1 1 1 9 8 4 号の手順によって、アセトアミドおよび N , N - ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタールから生成する ] ( 2 . 0 g ) を添加し、90 で 1 時間加熱する。冷却および濃縮後、残留物を HPLC で精製して、標題化合物を得る。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1 . 2 4$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 206 [M+H]^+$ 。

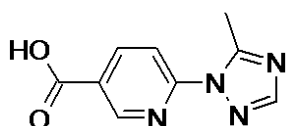
30

## 【 0 2 2 4 】

中間体 6 1

6 - ( 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - カルボン酸

## 【 化 1 1 3 】



40

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 m L ) に溶解すると、発熱反応が生じ、固形沈殿物が形成する。水を添加し、固体を濾別し、水で洗浄し、吸引により乾燥させて、ヒドラジン中間体を得る。ヒドラジンを酢酸 ( 7 m L ) 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 2 0 0 7 / 0 1 1 1 9 8 4 号の手順によって、アセトアミドおよび DMF - ジメチルアセタールから生成する ] ( 7 0 0 m g ) を添加し、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 ( 2 0 0 m g ) 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 % ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / 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精製して、中間体ニトリルを得る。ニトリルを  $\text{MeOH}$  ( 1 0 m L ) に溶解し、4 M の  $\text{NaOH}$  ( 2 m L ) を添加し、6 5 で 1

50

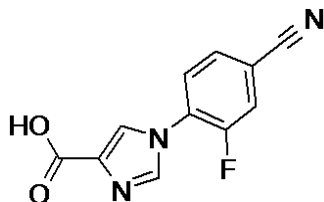
6 時間加熱する。混合物を 6 M の H C l で中和し、濃縮し、次いで 6 M の H C l で p H 2 に酸性化する。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、吸引により乾燥させて、標題化合物を得る。L C (方法 2 0) :  $t_R = 1.53$  分 ; 質量スペクトル (A P C I) :  $m/z = 205$  [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 2 2 5 】

中間体 6 2

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

【 化 1 1 4 】



10

N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 m L ) 中、1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g )、4 - フルオロ - 3 - フルオロベンズニトリル ( 0 . 9 3 g )、および N , N - ジイソプロピル - エチルアミン ( 3 . 6 m L ) の混合物を 1 2 0 °C にして終夜加熱する。粗生成物を H P L C によって精製する。L C (方法 2 0) :  $t_R = 1.85$  分 ; 質量スペクトル (A P C I) :  $m/z = 232$  [ M + H ]<sup>+</sup>。

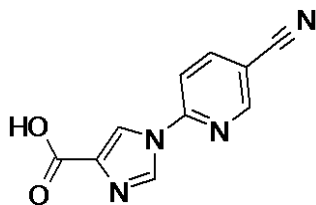
【 0 2 2 6 】

20

中間体 6 3

1 - ( 5 - シアノピリジン - 2 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 化 1 1 5 】



N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 m L ) 中、1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g )、6 - クロロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 0 . 9 3 g )、および N , N - ジイソプロピル - エチル - アミン ( 3 . 6 m L ) の混合物を 1 2 0 °C にして終夜加熱する。粗生成物を H P L C によって精製する。L C (方法 2 0) :  $t_R = 1.73$  分 ; 質量スペクトル (A P C I) :  $m/z = 215$  [ M + H ]<sup>+</sup>。

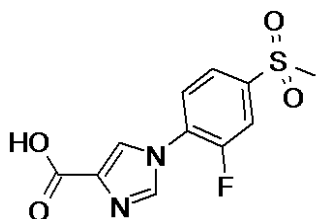
【 0 2 2 7 】

30

中間体 6 4

1 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニルフェニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 化 1 1 6 】



40

N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 m L ) 中、1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g )、1 , 2 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニルベンゼン ( 1 . 2 g )、および N , N - ジイソプロピル - エチル - アミン ( 4 m L ) の混合物を 1 2 0 °C にして終夜加熱する。粗生成物を H P L C によって精製する。L C (方法 2 0) :  $t_R = 1.69$  分 ; 質量スペクトル (A P C I) :  $m/z = 285$  [ M + H ]<sup>+</sup>。

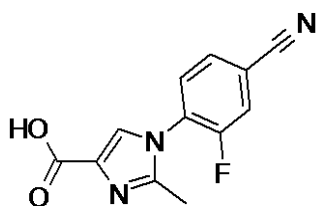
50

【 0 2 2 8 】

中間体 6 5

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

【 化 1 1 7 】



10

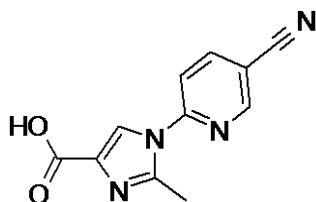
N, N - ジメチルホルムアミド ( 6 m L ) 中、2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 0 0 m g )、4 - フルオロ - 3 - フルオロベンズニトリル ( 0 . 5 3 g )、および  $K_2CO_3$  ( 1 . 3 g ) の混合物をマイクロ波中で 3 0 分間にわたって 1 0 0 に加熱する。粗生成物を H P L C によって精製する。L C ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1 . 2 4$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m / z = 2 4 6 [ M + H ]^+$ 。

【 0 2 2 9 】

中間体 6 5

1 - ( 5 - シアノピリジン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 化 1 1 8 】



20

D M F ( 6 m L ) 中、2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 4 9 0 m g )、6 - クロロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 8 0 0 m g )、および  $K_2CO_3$  ( 1 . 1 g ) の混合物を 1 0 0 にして終夜加熱する。粗生成物を H P L C によって精製する。L C ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 0 . 7 3$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m / z = 2 2 9 [ M + H ]^+$ 。

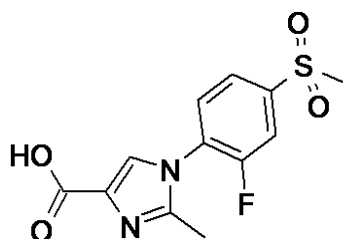
30

【 0 2 3 0 】

中間体 6 6

1 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 化 1 1 9 】



40

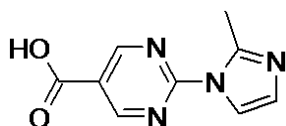
N, N - ジメチルホルムアミド ( 6 m L ) 中、2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 5 0 0 m g )、N, N - ジイソプロピル - エチル - アミン ( 4 m L ) および 1, 2 - ジフルオロ - 4 - メタンシルホニルベンゼン ( 1 . 2 g ) の混合物を 1 2 0 にして終夜加熱する。粗生成物を H P L C によって精製する。L C ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 0 . 9 0$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m / z = 2 9 9 [ M + H ]^+$ 。

【 0 2 3 1 】

50

## 中間体 6 7

2 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボン酸  
【化 1 2 0】

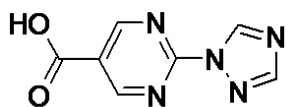


3 . 7 5 m L の N , N - ジメチルホルムアミド中、2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 0 . 7 5 g )、2 - メチルイミダゾール ( 0 . 1 1 7 g ) および炭酸カリウム ( 1 . 9 6 g ) をマイクロ波中で 5 0 において 3 0 分間加熱し、次いで室温に冷却し、3 m L の 1 N の H C l で酸性化し、続いて濃縮 H C l を添加して p H 2 にする。沈殿物を濾過し、最小量の水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥することによって、標題化合物を得る。L C ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 0 . 4 8$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m / z = 2 0 5 [ M + H ]^+$ 。

【 0 2 3 2 】

## 中間体 6 8

2 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボン酸  
【化 1 2 1】

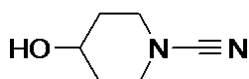


3 . 7 5 m L の N , N - ジメチルホルムアミド中、2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 0 . 7 5 g )、1 , 2 , 4 - 1 H - トリアゾール ( 0 . 9 8 g ) および炭酸カリウム ( 1 . 9 6 g ) をマイクロ波中で 5 0 において 3 0 分間加熱し、次いで室温に冷却し、3 m L の 1 N の H C l で酸性化し、続いて濃縮 H C l を添加して p H 2 にする。沈殿物を濾過し、最小量の水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥することによって、標題化合物を得る。L C ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 0 . 8 2$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m / z = 1 9 2 [ M + H ]^+$ 。

【 0 2 3 3 】

## 中間体 6 9

4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニトリル  
【化 1 2 2】

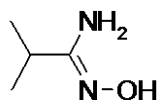


4 - ヒドロキシピペリジン ( 1 0 g ) を 2 0 m l のジクロロメタンに溶解し、N a H C O<sub>3</sub> ( 1 6 . 6 g ) の H<sub>2</sub>O ( 1 0 m l ) 溶液に 0 度で滴下添加する。混合物を 0 度で 3 0 分間攪拌し、次に 3 M の臭化シアン ( 3 6 . 3 m l ) を添加する。混合物を 0 度で 3 0 分間攪拌し、次いで室温に 1 2 時間温める。混合物をジクロロメタン ( 3 0 m l ) で希釈し、抽出する。有機層をブライン ( 1 5 m l ) で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して ( 0 % ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / ヘキサン )、標題化合物を得る。L C ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 0 . 4 9$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m / z = 1 2 7 [ M + H ]^+$ 。

【 0 2 3 4 】

## 中間体 7 0

N - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミド  
【化 1 2 3】



10

20

30

40

50

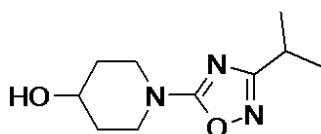
イソブチロニトリル ( 5 m l ) および  $H_2O$  中 5 0 % ヒドロキシアミン ( 1 5 m l ) を封止管内で混合し、80 に4時間加熱する。混合物を濃縮し、高真空下で終夜乾燥させて、N - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミド ( 4 . 7 g ) を得、それをさらなる精製なしに使用した。

【 0 2 3 5 】

中間体 7 1

1 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] ピペリジン - 4 - オール

【 化 1 2 4 】



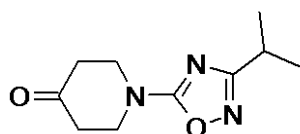
4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニトリル ( 3 . 0 g ) および N - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミド ( 2 . 9 g ) を、酢酸エチルに溶解し ( 2 0 m l )、 $Et_2O$  中 1 M の  $ZnCl_2$  ( 2 9 m l ) を添加する。沈殿物が形成されるので、溶媒をデカントにより除去する。追加の  $Et_2O$  ( 2 0 m l ) を添加して沈殿物を洗浄し、デカントにより除去する。 $EtOH$  ( 2 0 m l ) を添加した後、濃縮  $HCl$  ( 7 . 5 m l ) を添加し、混合物を 1 0 0 にして 3 . 5 時間加熱する。混合物を濃縮し、 $H_2O$  ( 5 m l ) に再溶解し、濃縮  $NaHCO_3$  を添加することによって塩基性にする。水層をジクロロメタン ( 2 x 5 0 m l ) で抽出し、有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して ( 0 % ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / ヘキサン )、標題化合物を得る。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1 . 5 6$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 212 [M+H]^+$ 。

【 0 2 3 6 】

中間体 7 2

1 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] ピペリジン - 4 - オン

【 化 1 2 5 】



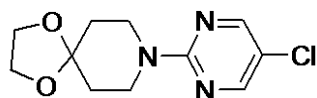
1 - [ 3 - ( プロパン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] ピペリジン - 4 - オール ( 0 . 5 g ) をジクロロメタン ( 7 5 m l ) に溶解し、4 A 分子ふるい ( 4 g ) を添加した後、N - メチルモルホリン - N - オキシド ( 1 . 5 2 g ) および過ルテニウム酸 ( perrhutenate ) テトラプロピルアンモニウム ( 0 . 0 1 8 g ) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌する。次に、反応物を、セライトを介して濾過し、母液を水 ( 2 x 5 0 m l ) で洗浄する。次に、水層を混合し、ジクロロメタン ( 1 0 0 m l ) で逆抽出する。ジクロロメタン層を混合し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1 . 6 7$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 210 [M+H]^+$ 。

【 0 2 3 7 】

中間体 7 3

8 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン

【 化 1 2 6 】



10

20

30

40

50



1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 2 . 3 9 g ) を、ガラス製の圧力反応容器内で、N, N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L )、1, 4 - ジオキサン ( 7 5 m L ) およびトリエチルアミン ( 6 . 7 m L ) 中、2, 5 - ジクロロピリミジン ( 2 . 4 4 g ) と混合し、120 で16時間、攪拌下で加熱する。冷却した後、橙色の溶液を濃縮し、ジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) と水 ( 1 0 0 m L ) に分離させる。水層をジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) で抽出する。ジクロロメタン層を混合し、水 ( 2 × 1 0 0 m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 2 . 2 4$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m/z = 2 5 6 [M + H]^+$ 。

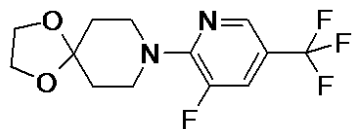
【 0 2 3 8 】

中間体 7 4

10

8 - [ 3 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン

【 化 1 2 7 】



1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 1 . 7 6 g )、2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - ピリジン ( 2 . 9 5 g )、N, N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L )、1, 4 - ジオキサン ( 7 5 m L ) およびトリエチルアミン ( 5 . 0 7 m L ) を、密封容器内で、120 で1時間、攪拌下で加熱する。冷却した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) と水 ( 1 0 0 m L ) に分離させる。水層を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で抽出し、混合した酢酸エチル層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC ( 方法 2 1 ) :  $t_R = 7 . 5 9$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m/z = 3 0 7 [M + H]^+$ 。

20

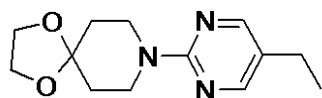
【 0 2 3 9 】

中間体 7 5

8 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン

【 化 1 2 8 】

30



1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 1 . 7 6 g )、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 1 . 7 g )、N, N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L )、1, 4 - ジオキサン ( 7 5 m L ) およびトリエチルアミン ( 5 . 0 7 m L ) を、密閉した容器内で、120 で22時間、攪拌下で加熱する。冷却した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) と水 ( 1 0 0 m L ) に分離させる。水層を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で抽出し、混合した酢酸エチル層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物を得る。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1 . 7 3$  分 ; 質量スペクトル ( A P C I ) :  $m/z = 2 5 0 [M + H]^+$ 。

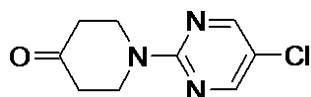
40

【 0 2 4 0 】

中間体 7 6

1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - オン

【 化 1 2 9 】



8 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 4 . 2 g ) を、6 M の H C l ( 5 0 m L ) に溶解し、室温で60時間攪拌す

50

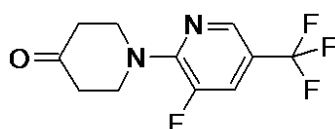
る。溶液を氷浴で冷却し、4 MのNaOH (90 mL) を数回に分けて添加して、溶液を強塩基性 (pH 約 14) にする。混合物をジクロロメタン (2 × 200 mL) で抽出し、混合したジクロロメタン層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC (方法 21) : t<sub>R</sub> = 4.21 分; 質量スペクトル (APCI) : m/z = 212 [M + H]<sup>+</sup>。

【0241】

中間体 77

1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - オン

【化130】



10

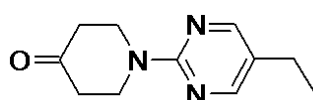
標題化合物を、中間体 76 について記載した手順に類似の手順に従って、8 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンから調製する。LC (方法 20) : t<sub>R</sub> = 2.27 分; 質量スペクトル (APCI) : m/z = 263 [M + H]<sup>+</sup>。

【0242】

中間体 78

1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オン

【化131】



20

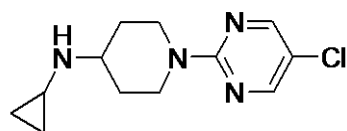
標題化合物を、中間体 76 について記載した手順に類似の手順に従って、(8 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンから調製する。LC (方法 21) : t<sub>R</sub> = 2.74 分; 質量スペクトル (APCI) : m/z = 206 [M + H]<sup>+</sup>。

【0243】

中間体 79

1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - シクロプロピルピペリジン - 4 - アミン

【化132】



30

1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オン (1.5 g) を無水ジクロロメタン (25 mL) に溶解し、シクロプロピルアミン (0.42 g) を添加した後、氷酢酸 (0.80 mL) を添加する。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.8 g) を窒素下で一度に添加し、得られた混合物を室温で17時間攪拌する。混合物をジクロロメタン (25 mL) で希釈し、3 MのHCl (75 mL および 50 mL) で抽出する。混合HCl層を氷上で冷却し、混合物が強塩基性 (pH 約 14) になるまで、4 MのNaOH (100 mL) を数回に分けて添加する。次に、混合物をジクロロメタン (150 mL および 100 mL) で抽出し、混合したジクロロメタン層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC (方法 21) : t<sub>R</sub> = 2.57 分; 質量スペクトル (APCI) : m/z = 253 [M + H]<sup>+</sup>。

【0244】

中間体 80

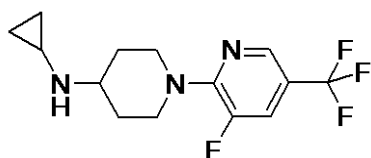
N - シクロプロピル - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 -

40

50

イル] ピペリジン - 4 - アミン

【化 1 3 3】



標題化合物を、中間体 7 9 について記載した手順に類似の手順に従って、1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - オンから調製する。LC (方法 2 1) :  $t_R = 3.76$  分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 304 [M + H]^+$ 。

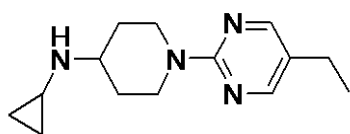
10

【0 2 4 5】

中間体 8 1

N - シクロプロピル - 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - アミン

【化 1 3 4】



標題化合物を、中間体 7 9 について記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - オンから調製する。LC (方法 2 1) :  $t_R = 2.08$  分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 247 [M + H]^+$ 。

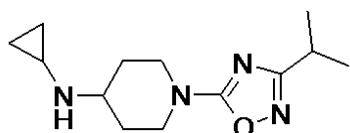
20

【0 2 4 6】

中間体 8 2

N - シクロプロピル - 1 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]ピペリジン - 4 - アミン

【化 1 3 5】



30

標題化合物を、中間体 7 9 について記載した手順に類似の手順に従って、1 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]ピペリジン - 4 - オンから調製する。LC (方法 2 1) :  $t_R = 2.09$  分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 251 [M + H]^+$ 。

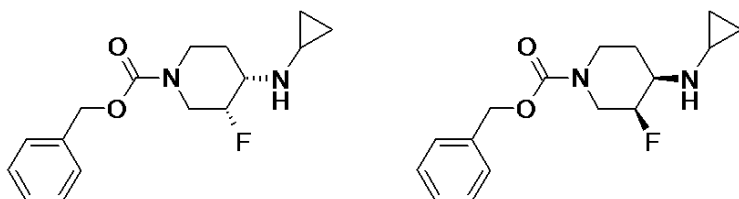
【0 2 4 7】

中間体 8 3 および 8 4

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 (3 R, 4 S) - 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 (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 - カルボキシレート

40

【化 1 3 6】



ベンジル - 3 - フルオロ - 4 - オキサピペリジン - 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

50

リアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10.1 g) および氷酢酸 (5.0 g) を添加する。反応混合物を室温で20時間撹拌する。次に、pH 10に達するように60 mLの2 Nの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 / MeOH 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) :  $m/z = 293 [M+H]^+$ ]。キラルSFC分離 (キラルSFC法22) 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; 9.41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。

10

## 【0248】

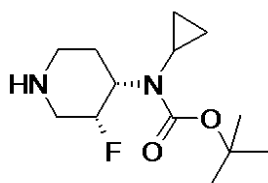
以下において、中間体83および84から導出されるすべての化合物は、これらのそれぞれに対してここで選ばれたものと同じ、任意に割り当てられる構成が割り当てられる。

## 【0249】

中間体85

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137】



20

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 (異性体1として任意に割り当てられる) (3.0 g) を、1 : 1 テトラヒドロフラン / 水 (100 mL) に溶解し、NaOH (800 mg、20 mmol)、続いて  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.6 g) を添加し、終夜室温で急速に撹拌する。反応物を加熱還流させ、追加の  $\text{Boc}_2\text{O}$  を数回に分けて (3 × 2.6 g) 2日間かけて添加する。反応物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  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、MeOH / 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 (30 mL) に再溶解し、10% Pd / C (200 mg) を添加し、反応混合物を、 $\text{H}_2$  の雰囲気下、室温で2時間撹拌する。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) :  $t_R = 1.95$  分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 259 [M+H]^+$ 。

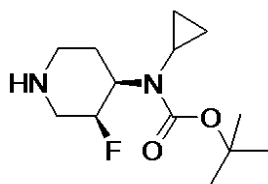
30

## 【0250】

中間体86

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

## 【化138】



40

標題化合物を、中間体85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 (異性体2として任意に割り当てられる) から調製する。LC (方法20) :  $t_R$

50

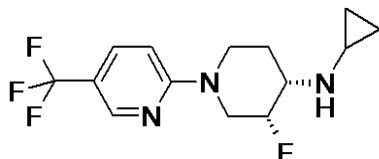
= 2.02 分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 259 [M+H]^+$ 。

【0251】

中間体 87

(3R, 4S) - N - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - アミン

【化139】



10

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 (100 mg)、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (141 mg) および Et<sub>3</sub>N (78 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、マイクロ波反応器中で 130 °C において 3 時間加熱する。濃縮後、残留物を 0% ~ 30% の酢酸エチル / 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精製して、中間体生成物を得る [LC (方法 20) : t<sub>R</sub> = 3.19 分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 404 [M+H]^+$ ]。Boc - アミンをジクロロメタン (3 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加し、溶液を室温で 1 時間攪拌する。濃縮後、ジクロロメタン (3 mL) および 2 M の NaOH (2 mL) を添加し、有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得る。LC (方法 20) : t<sub>R</sub> = 1.99 分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 304 [M+H]^+$ 。

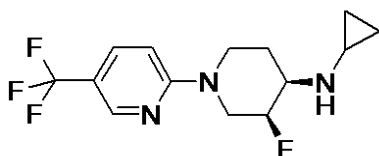
20

【0252】

中間体 88

(3S, 4R) - N - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - アミン

【化140】



30

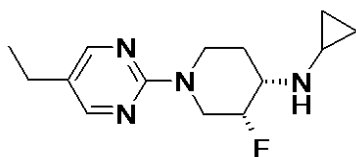
標題化合物を、中間体 87 について記載した手順に類似の手順に従って、tert - ブチル N - シクロプロピル - N - [(3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル]カルバメートから調製する。LC (方法 20) : t<sub>R</sub> = 1.99 分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 304 [M+H]^+$ 。

【0253】

中間体 89

(3R, 4S) - N - シクロプロピル - 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - アミン

【化141】



40

標題化合物を、中間体 87 につい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 - [(3R, 4S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル]カルバメートおよび 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。LC (方法 20) : t<sub>R</sub> = 1.80 分; 質量スペクトル (APCI) :  $m/z = 265 [M+H]^+$ 。

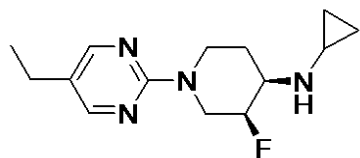
50

【 0 2 5 4 】

中間体 9 0

( 3 S , 4 R ) - N - シクロプロピル - 1 - ( 5 - エチルピリミジン - 2 - イル ) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - アミン

【 化 1 4 2 】



10

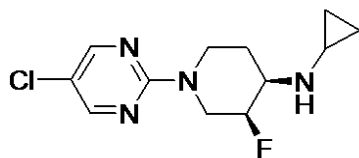
標題化合物を、中間体 8 7 について記載した手順に類似の手順に従って、tert - ブチル N - シクロプロピル - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル ] カルバメートおよび 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1.80$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 265 [M + H]^+$ 。

【 0 2 5 5 】

中間体 9 1

( 3 S , 4 R ) - 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) - N - シクロプロピル - 3 - フルオロピペリジン - 4 - アミン

【 化 1 4 3 】



20

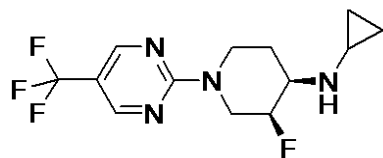
標題化合物を、中間体 8 7 について記載した手順に類似の手順に従って、tert - ブチル N - シクロプロピル - N - [ ( 3 S , 4 R ) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル ] カルバメートおよび 2 , 5 - ジクロロピリミジンから調製する。LC ( 方法 2 0 ) :  $t_R = 1.86$  分 ; 質量スペクトル ( APCI ) :  $m/z = 271 [M + H]^+$ 。

【 0 2 5 6 】

中間体 9 2

( 3 S , 4 R ) - N - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 1 - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ] ピペリジン - 4 - アミン

【 化 1 4 4 】



30

標題化合物を、中間体 8 7 につい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 ] カルバメートおよび 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジンから調製する。

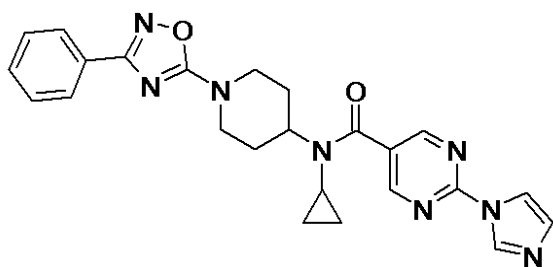
【 0 2 5 7 】

( 例 1 )

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 - [ 1 - ( 3 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

40

## 【化 1 4 5】



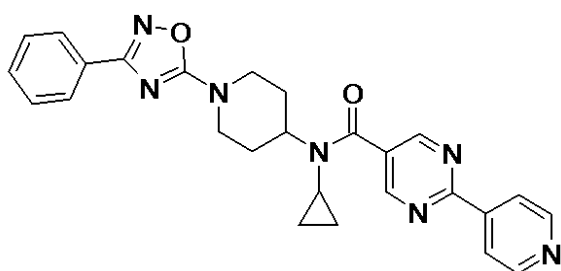
2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニ  
ウムテトラフルオロボレート ( 7 5 m g ) およびエチルジイソプロピルアミン ( 7 4 μ L )  
を、 2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 4 0 m g ) の N , N -  
ジメチルホルムアミド ( 5 m L ) 溶液に室温で添加する。溶液を 1 0 分間攪拌した後、  
シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル )  
- ピペリジン - 4 - イル ] - アミン ( 6 0 m g ) を添加する。生成した混合物を 6 0 °C  
で 3 時間攪拌し、室温にして終夜冷却し、減圧下で濃縮する。粗生成物を H P L C で精製す  
る ( H<sub>2</sub>O / M e O H / T F A ) 。 L C ( 方法 1 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 5 0 分 ; 質量スペクトル ( E S I<sup>+</sup> ) : m / z = 4 5 7 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 5 8 】

( 例 2 )

2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - フェ  
ニル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミ  
ド

## 【化 1 4 6】



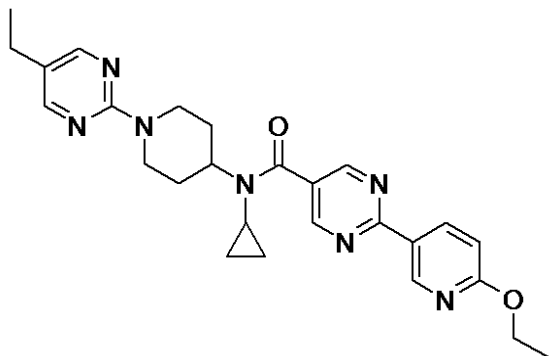
標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸から調製する。L C ( 方法 2 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 7 6 分 ; 質量スペクトル ( E S I<sup>+</sup> ) : m / z = 4 6 8 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 5 9 】

( 例 3 )

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 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

## 【化 1 4 7】



10

N, N - ジメチルホルムアミド ( 2 . 0 m L ) 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 - アミドトリフルオロ酢酸塩 ( 4 8 m g )、エチルジイソプロピルアミン ( 5 2  $\mu$  L )、および 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 1 4 m g ) の混合物を 1 2 0 で 4 時間攪拌する。室温に冷却後、反応混合物を H P L C で精製して ( H <sub>2</sub> O / M e O H / T F A )、標題化合物を得る。L C ( 方法 3 ) :  $t_R$  = 2 . 1 0 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) :  $m/z$  = 4 7 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

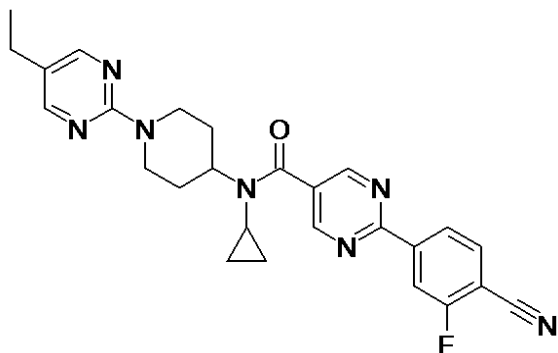
## 【 0 2 6 0 】

( 例 4 )

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 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

20

## 【化 1 4 8】



30

標題化合物を、例 3 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 ) - 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 - アミドおよび 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。L C ( 方法 3 ) :  $t_R$  = 2 . 0 1 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) :  $m/z$  = 4 7 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 2 6 1 】

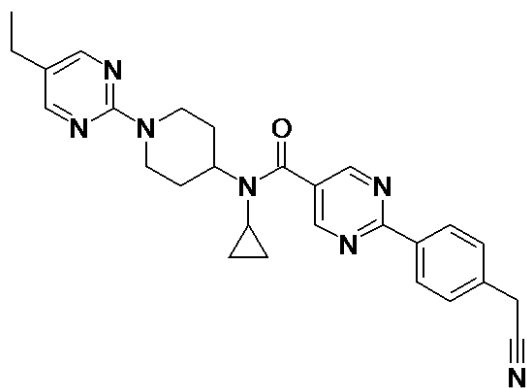
( 例 5 )

2 - ( 4 - シアノメチル - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

40



## 【化 1 4 9】



10

標題化合物を、例 3 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノメチル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミドおよび 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。LC (方法 3) :  $t_R = 1.84$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 468 [M + H]^+$ 。

## 【0 2 6 2】

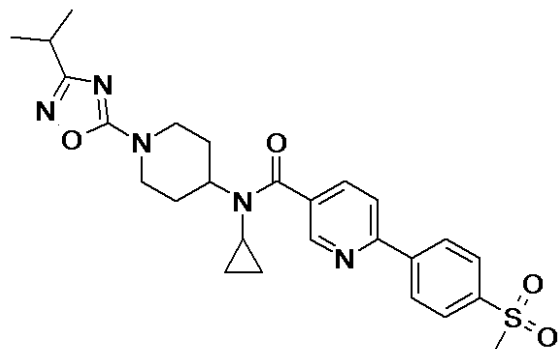
(例 6)

N - シクロプロピル - N - [1 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ニコチンアミド

20

## 【0 2 6 3】

## 【化 1 5 0】



30

塩化亜鉛のテトラヒドロフラン (4.52 mL) 0.5 M 溶液を、酢酸エチル (8 mL) 中、N - ヒドロキシ - イソブチルアミジン (58 mg) および N - (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ニコチンアミド (160 mg) の混合物に室温で滴下添加する。反応混合物を 50 °C で 2 日間攪拌し、室温に冷却する。沈殿物を濾別し、エタノール (6 mL) および氷酢酸 (3 mL) の混合物中で、1 時間にわたって 100 °C に加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタンおよび 10 % の  $K_2CO_3$  水溶液を残留物に添加する。有機相を分離し、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て、標題化合物を得る。LC (方法 8) :  $t_R = 1.51$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 510 [M + H]^+$ 。

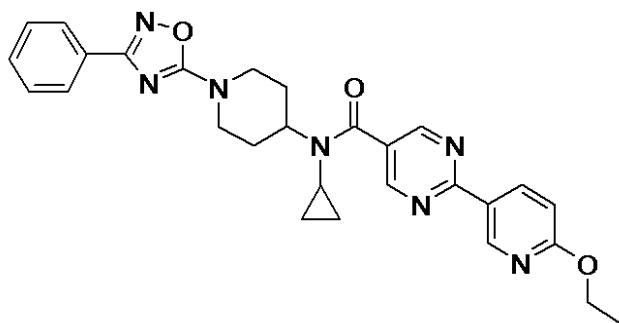
40

## 【0 2 6 4】

(例 7)

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 - [1 - (3 - フェニル [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

## 【化 1 5 1】



10

標題化合物を、例 6 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ( 6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミドおよび N - ヒドロキシ - ベンズアミジンから調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 2.20$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) :  $m/z = 512$  [ M + H ]<sup>+</sup>。

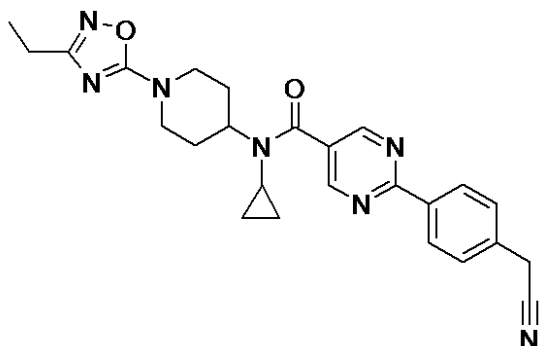
## 【 0 2 6 5】

( 例 8 )

2 - ( 4 - シアノメチル - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - エチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

20

## 【化 1 5 2】



30

標題化合物を、例 6 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ( 4 - シアノメチル - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミドおよび N - ヒドロキシ - プロピオンアミジンから調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 1.86$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) :  $m/z = 458$  [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 6 6】

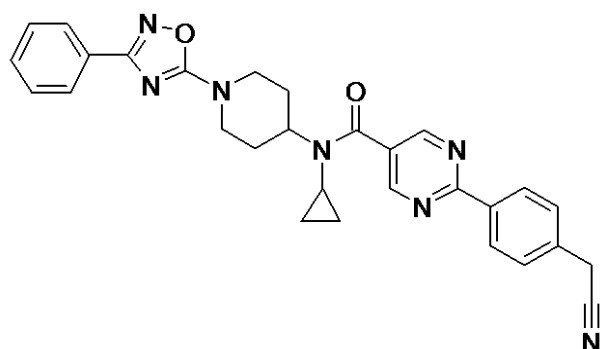
( 例 9 )

2 - ( 4 - シアノメチル - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

40

## 【 0 2 6 7】

## 【化 1 5 3】



10

標題化合物を、例 6 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ( 4 - シアノメチル - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミドおよび N - ヒドロキシ - ベンズアミジンから調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 2.05$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

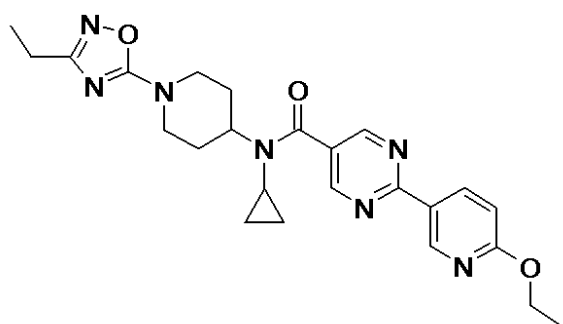
## 【 0 2 6 8】

( 例 1 0 )

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 - [ 1 - ( 3 - エチル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

20

## 【化 1 5 4】



30

標題化合物を、例 6 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - ( 6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミドおよび N - ヒドロキシ - プロピオンアミジンから調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 1.96$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 464 [M+H]^+$ 。

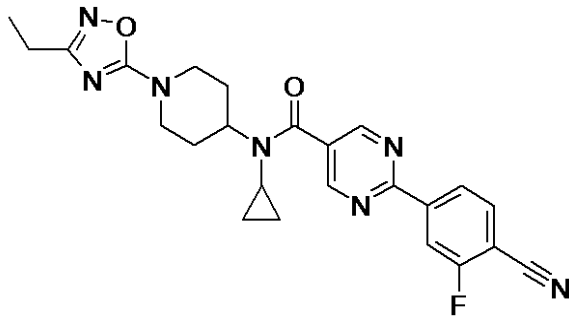
## 【 0 2 6 9】

( 例 1 1 )

2 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - エチル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

40

## 【化 1 5 5】



10

標題化合物を、例 6 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 ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミドおよび N - ヒドロキシ - プロピオンアミジンから調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 1.94$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 462 [M+H]^+$ 。

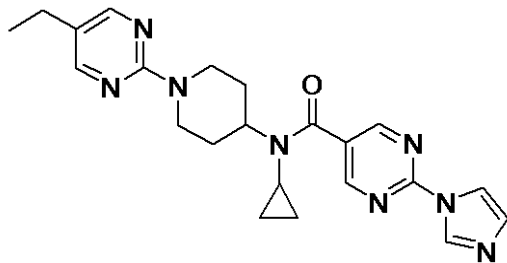
## 【 0 2 7 0】

( 例 1 2 )

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 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

## 【化 1 5 6】

20



標題化合物を、例 3 において記載した手順に類似の手順に従って、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 - アミドおよび 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。LC ( 方法 1 0 ) :  $t_R = 1.40$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 419 [M+H]^+$ 。

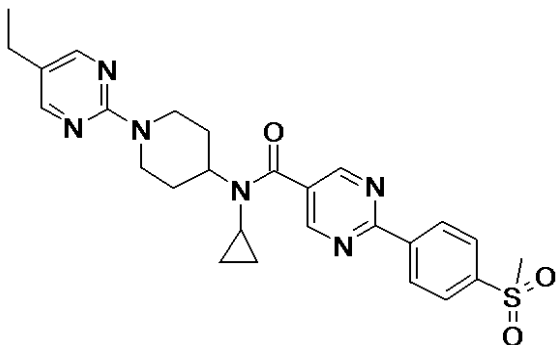
30

## 【 0 2 7 1】

( 例 1 3 )

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 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

## 【化 1 5 7】



40

標題化合物を、例 3 において記載した手順に類似の手順に従って、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 - ピペリジン - 4 - イル - アミドおよび 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。LC ( 方法 1 0 )

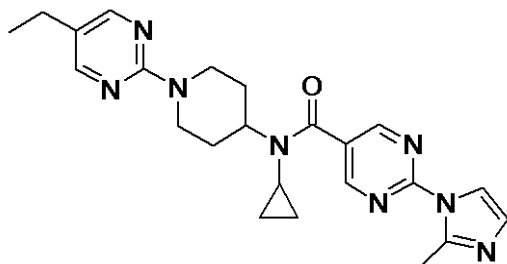
50

:  $t_R = 1.80$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 507 [M + H]^+$ 。

【0272】

(例14)

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  
【化158】



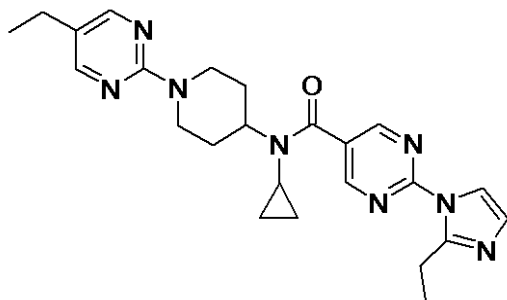
10

標題化合物を、例3において記載した手順に類似の手順に従って、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-アミドおよび2-クロロ-5-エチルピリミジンから調製する。LC(方法10):  $t_R = 1.39$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 433 [M + H]^+$ 。

【0273】

(例15)

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159】



30

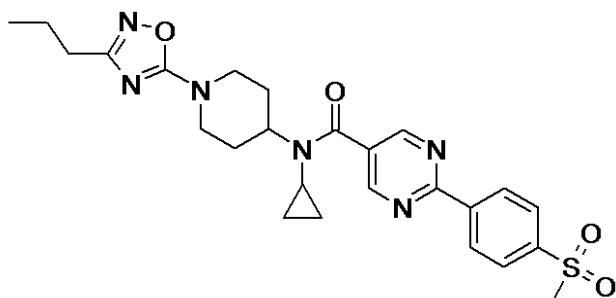
標題化合物を、例3において記載した手順に類似の手順に従って、2-(2-エチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イル-アミドおよび2-クロロ-5-エチルピリミジンから調製する。LC(方法10):  $t_R = 1.46$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 447 [M + H]^+$ 。

【0274】

(例16)

2-(4-メタンシルホニル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イル-アミド  
【化160】

【化160】



50

標題化合物を、例 6 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - メタンホルボニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミドおよび N - ヒドロキシ - プチルアミジンから調製する。LC (方法 10) :  $t_R = 1.87$  分; 質量スペクトル ( $ESI^+$ ) :  $m/z = 511 [M + H]^+$ 。

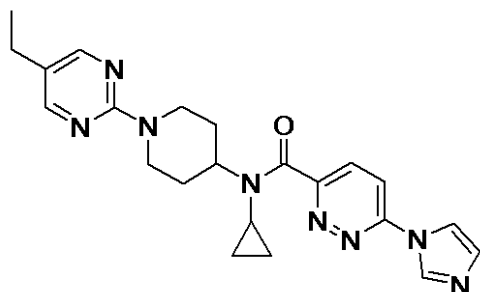
【0275】

(例 17)

6 - イミダゾール - 1 - イル - ピリダジン - 3 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化 161】

10



標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび 6 - イミダゾール - 1 - イル - ピリダジン - 3 - カルボン酸から調製する。LC (方法 13) :  $t_R = 2.44$  分; 質量スペクトル ( $ESI^+$ ) :  $m/z = 419 [M + H]^+$ 。

20

【0276】

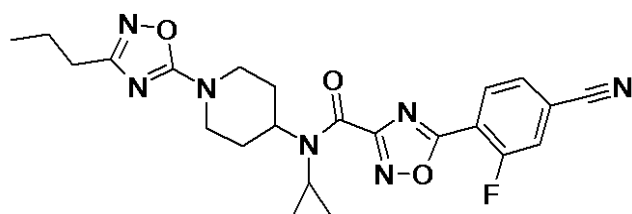
(例 18)

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 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【0277】

【化 162】

30



塩化オキサリル (80  $\mu$ L) を、氷浴中で冷やしたジクロロメタン (3 mL) 中、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 (50 mg) に滴下添加する。1 滴の N, N - ジメチルホルムアミドを添加し、氷浴を除去し、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン (3 mL) を残留物に添加する。シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン (59 mg) およびトリエチルアミン (60  $\mu$ L) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を HPLC で精製して ( $H_2O / MeOH / TFA$ )、標題化合物を得る。LC (方法 14) :  $t_R = 1.40$  分; 質量スペクトル ( $ESI^+$ ) :  $m/z = 466 [M + H]^+$ 。

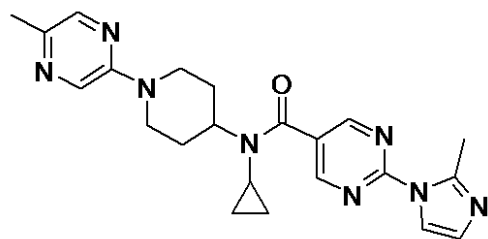
40

【0278】

(例 19)

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 - [1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

## 【化 1 6 3】



N - メチル - 2 - ピロリジノン ( 1 . 0 m L ) 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 ( 4 4 m g 、中間体 2 0 )、2 - クロロ - 5 - メチルピラジン ( 1 5 m g ) およびエチルジイソプロピルアミン ( 3 5  $\mu$  L ) の混合物を、マイクロ波オーブン中で 2 0 0 において 3 0 分間加熱する。溶媒を除去した後、残留物を H P L C で精製して ( H <sub>2</sub> O / M e O H / T F A )、標題化合物を得る。L C ( 方法 3 ) :  $t_R = 0 . 9 2$  分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) :  $m / z = 4 1 9 [ M + H ] ^+$ 。

10

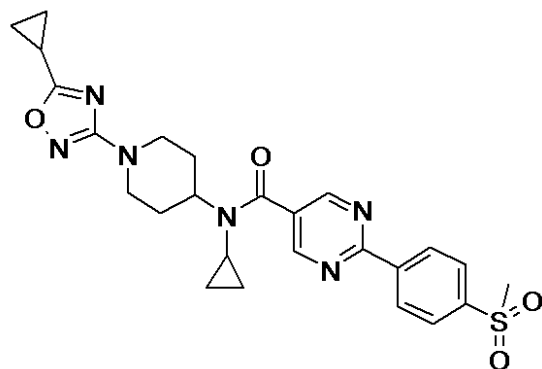
## 【 0 2 7 9 】

( 例 2 0 )

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 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

20

## 【化 1 6 4】



30

ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 1 m g ) を、エタノール ( 3 0 m L ) 中、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 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド ( 1 3 0 m g 、中間体 2 2 ) およびエチルジイソプロピルアミン ( 6 3  $\mu$  L ) に添加し、混合物を 4 時間還流させる。別の 1 0 m g のヒドロキシルアミン塩酸塩を添加し、混合物を 1 時間還流させ、室温で 1 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 H P L C で精製して ( M e O H / H <sub>2</sub> O / T F A )、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 - [ 1 - ( N - ヒドロキシカルバムイミドイル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミドを中間体として得る。続いて、5 0 m g の上述の中間体をテトラヒドロフラン ( 1 0 m L ) に添加し、続いてエチルジイソプロピルアミン ( 2 8  $\mu$  L ) およびシクロプロパンカルボニルクロリド ( 1 0  $\mu$  L ) を添加する。混合物を室温で 3 時間攪拌する。アセトニトリルを添加し、混合物を 1 2 時間還流させる。溶媒の除去後、残留物を H P L C で精製して ( M e O H / H <sub>2</sub> O / アンモニア )、所望の生成物を得る。L C ( 方法 1 6 ) :  $t_R = 1 . 1 7$  分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) :  $m / z = 5 0 9 [ M + H ] ^+$ 。

40

## 【 0 2 8 0 】

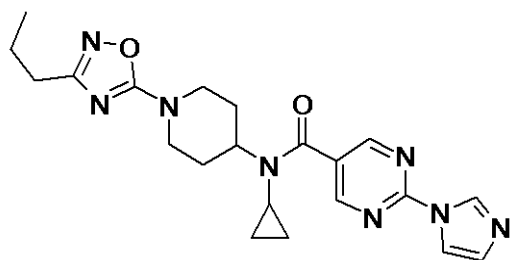
( 例 2 1 )

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 - [ 1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

50

【 0 2 8 1 】

【 化 1 6 5 】



10

酢酸エチル ( 1 2 m L ) およびテトラヒドロフラン中、 2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド ( 5 0 m g 、 中間体 3 3 ) および N - ヒドロキシ - ブチルアミジン ( 3 0 m g ) に、塩化亜鉛 ( 0 . 6 4 m L 、 テトラヒドロフラン中 0 . 7 M ) を添加し、混合物を 2 週間撹拌する。塩化亜鉛溶液および N - ヒドロキシ - ブチルアミジンを再び添加し、撹拌を室温で 2 4 時間継続する。溶媒を減圧下で除去し、エタノール ( 1 5 m L ) および濃縮 H C l 溶液 ( 0 . 5 m L ) を添加し、混合物を還流下で 3 時間撹拌する。溶媒の除去後、残留物を H P L C で精製して ( M e O H 、 H <sub>2</sub> O 、 アンモニア ) 、所望の生成物を得る。L C ( 方法 3 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 5 1 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 4 2 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

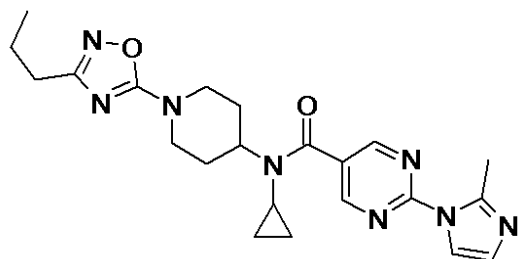
【 0 2 8 2 】

( 例 2 2 )

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 - [ 1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

【 0 2 8 3 】

【 化 1 6 6 】



30

標題化合物を、例 2 1 において記載した手順に類似の手順に従って、 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 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド ( 中間体 3 1 ) から調製する。L C ( 方法 3 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 5 5 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 4 3 7 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 8 4 】

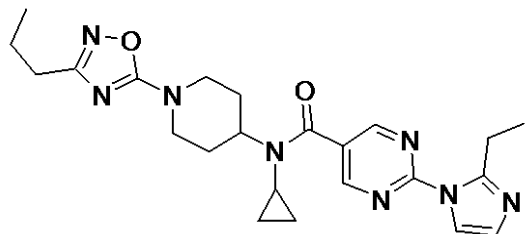
( 例 2 3 )

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 - [ 1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

40



## 【化 1 6 7】



標題化合物を、例 2 1 において記載した手順に類似の手順に従って、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 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド ( 中間体 3 2 ) から調製する。LC ( 方法 3 ) :  $t_R = 1.56$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 451$  [M + H]<sup>+</sup>。

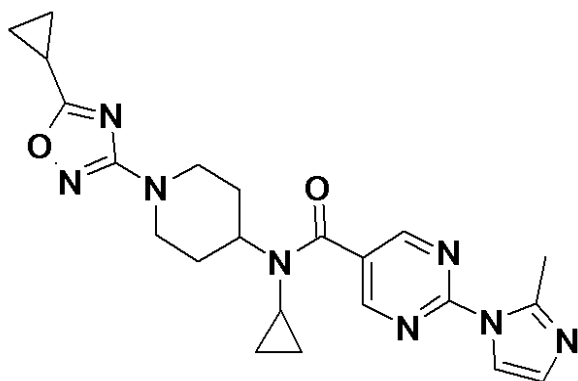
10

## 【 0 2 8 5】

(例 2 4)

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 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

## 【化 1 6 8】



20

中間体 ( N - ヒドロキシカルバムイミドイル ) - ピペリジン誘導体をさらなる精製なしに使用し、1 , 4 - ジオキサンをそれに続く第 2 のステップのための溶媒として使用した以外は、例 2 0 において記載した手順に類似の手順に従って、標題化合物を 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 ( 1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - アミド ( 中間体 3 1 ) から調製する。LC ( 方法 1 6 ) :  $t_R = 0.88$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 435$  [M + H]<sup>+</sup>。

30

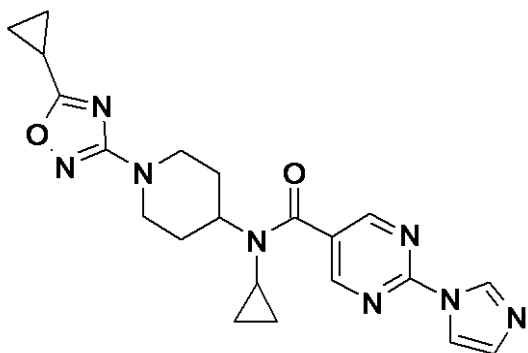
## 【 0 2 8 6】

(例 2 5)

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 - [ 1 - ( 5 - シクロプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

40

## 【化 1 6 9】



10

中間体（N - ヒドロキシカルバムイミドイル） - ピペリジン誘導体をさらなる精製なしに使用し、1, 4 - ジオキサンをそれに続く第 2 のステップのための溶媒として使用した以外は、例 20 において記載した手順に類似の手順に従って、標題化合物を 2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸（1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル） - シクロプロピル - アミド（中間体 33）から調製する。LC（方法 16）： $t_R = 0.83$  分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 421 [M + H]^+$ 。

## 【0 2 8 7】

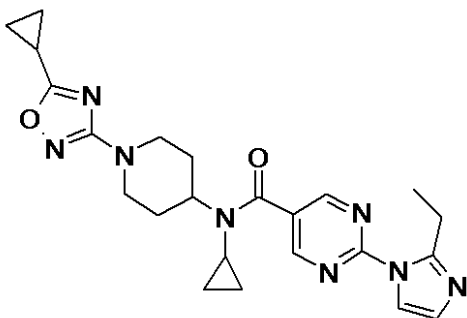
（例 26）

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 - [1 - （5 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル） - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

20

## 【0 2 8 8】

## 【化 1 7 0】



30

ヒドロキシルアミン塩酸塩（36 mg）を、エタノール（30 mL）中、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（1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル） - シクロプロピル - アミド（180 mg、中間体 32）およびエチルジイソプロピルアミン（0.1 mL）に添加し、混合物を 4 時間還流させる。別の 10 mg のヒドロキシルアミン塩酸塩を添加し、混合物を 1 時間還流させ、室温で 12 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去して、それぞれの（N - ヒドロキシカルバムイミドイル） - ピペリジン誘導体を中間体として得る。続いて、50 mg の上述の中間体をテトラヒドロフラン（10 mL）に添加し、続いてエチルジイソプロピルアミン（32  $\mu$ L）およびシクロプロパンカルボニルクロリド（11  $\mu$ L）を添加する。混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。アセトニトリルを添加し、混合物を 5 時間還流させる。混合物を濃縮し、1, 2 - ジクロロエタン（dichloroethane）（2.0 mL）および（メトキシカルボニルスルファモイル）トリエチルアンモニウム水酸化物（Burgess 試薬、75 mg）を添加し、混合物を、マイクロ波オーブン中で 15 分間にわたって 130 °C に加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を HPLC で精製して（MeOH / H<sub>2</sub>O / TFA）、所望の生成物を得る。LC（方法 9）： $t_R = 1.09$  分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 449 [M + H]^+$ 。

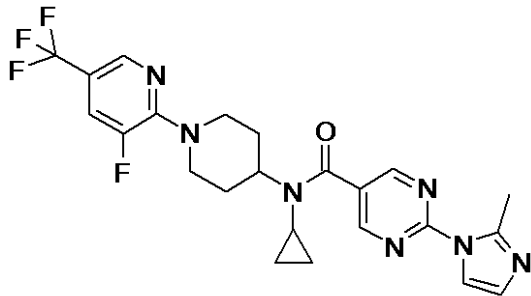
40

## 【0 2 8 9】

50

(例 27)

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 - (3' - フルオロ - 5' - トリフルオロメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ピピリジニル - 4 - イル) - アミド  
 【化 171】



10

N - メチル - 2 - ピロリジノン (1 mL) 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 (44 mg)、2,3 - ジフルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (22 mg)、およびエチルジイソプロピルアミン (35  $\mu$ L) の混合物を、マイクロ波オーブン中で 0.5 時間にわたって 200 に加熱する。反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取 HPLC によって精製する (MeOH / H<sub>2</sub>O / アンモニア)。

LC (方法 16) :  $t_R$  = 1.29 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z$  = 490 [M + H]<sup>+</sup>。

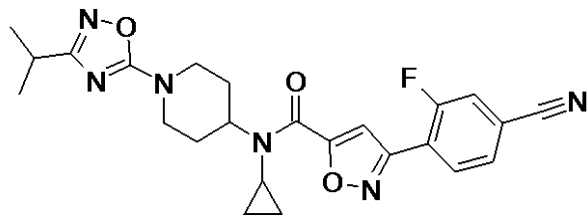
20

【0290】

(例 28)

3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化 172】



30

標題化合物を、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 - カルボン酸およびシクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンから調製する。LC (方法 18) :  $t_R$  = 1.23 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z$  = 465 [M + H]<sup>+</sup>。

【0291】

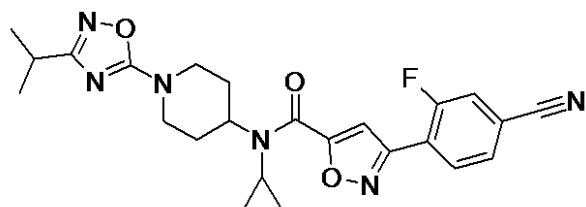
(例 29)

5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【0292】

40

## 【化 1 7 3】



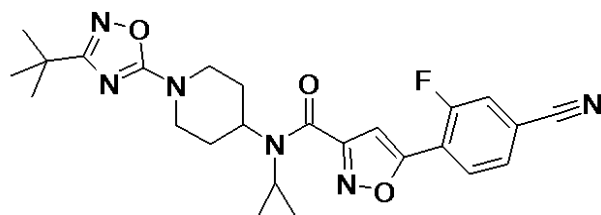
標題化合物を、例 1 8 において記載した手順に類似の手順に従って、5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸およびシクロプロピル - [ 1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンから調製する。LC ( 方法 1 8 ) :  $t_R = 1.23$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 465 [M+H]^+$ 。

## 【 0 2 9 3】

( 例 3 0 )

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 [ 1 - ( 3 - *tert* - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - シクロプロピル - アミド

## 【化 1 7 4】



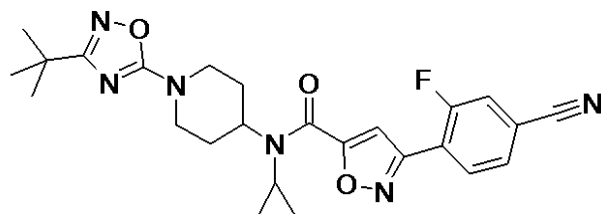
標題化合物を、例 1 8 において記載した手順に類似の手順に従って、5 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル ) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸および [ 1 - ( 3 - *tert* - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - シクロプロピル - アミンから調製する。LC ( 方法 1 8 ) :  $t_R = 1.29$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 479 [M+H]^+$ 。

## 【 0 2 9 4】

( 例 3 1 )

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 [ 1 - ( 3 - *tert* - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - シクロプロピル - アミド

## 【化 1 7 5】



標題化合物を、例 1 8 において記載した手順に類似の手順に従って、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 [ 1 - ( 3 - *tert* - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - シクロプロピル - アミンから調製する。LC ( 方法 1 8 ) :  $t_R = 1.29$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 479 [M+H]^+$ 。

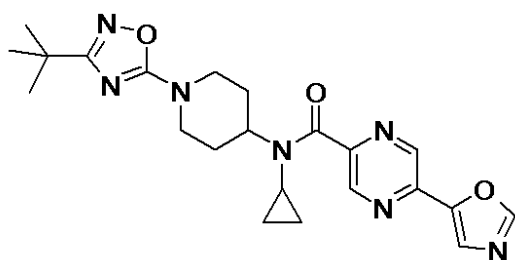
## 【 0 2 9 5】

( 例 3 2 )

5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 3 - *tert* - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - シクロプロ

ピル - アミド

【化 1 7 6】



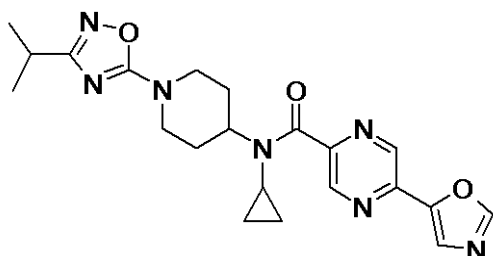
標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、[ 1 - ( 3 - tert - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - シクロプロピル - アミンおよび 5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸から調製する。LC ( 方法 8 ) :  $t_R = 1.57$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 438 [M + H]^+$ 。

【 0 2 9 6 】

( 例 3 3 )

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 - [ 1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

【化 1 7 7】



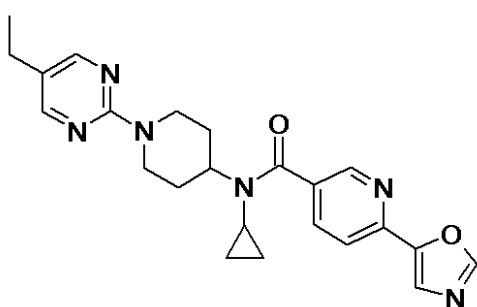
クロロ - N , N , N ' , N ' - テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェートを試薬として、テトラヒドロフランを溶媒として使用して、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、標題化合物をシクロプロピル - [ 1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸から調製する。LC ( 方法 8 ) :  $t_R = 1.47$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 424 [M + H]^+$ 。

【 0 2 9 7 】

( 例 3 4 )

N - シクロプロピル - N - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

【化 1 7 8】



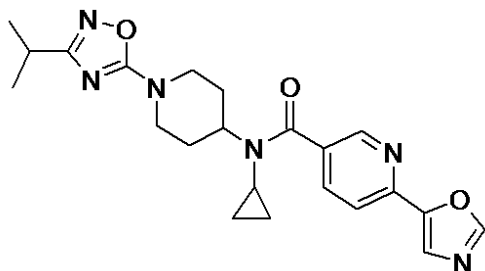
標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC ( 方法 7 ) :  $t_R = 1.02$

分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 419 [M + H]<sup>+</sup>。

【0298】

(例35)

N - シクロプロピル - N - [ 1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド  
【化179】



10

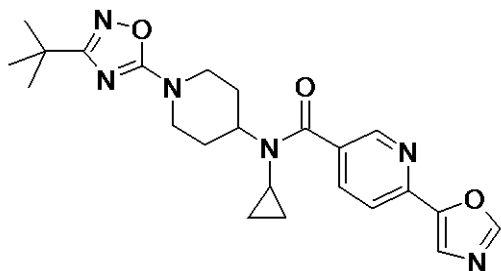
標題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC (方法7) : t<sub>R</sub> = 1.08分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 423 [M + H]<sup>+</sup>。

【0299】

(例36)

N - [ 1 - ( 3 - tert - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - N - シクロプロピル - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

【化180】



30

標題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、[ 1 - ( 3 - tert - ブチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - シクロプロピル - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC (方法7) : t<sub>R</sub> = 1.16分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>。

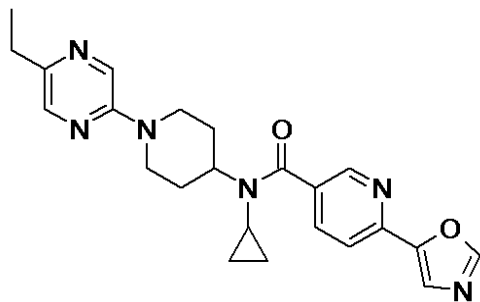
【0300】

(例37)

N - シクロプロピル - N - [ 1 - ( 5 - エチル - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

40

## 【化 1 8 1】



10

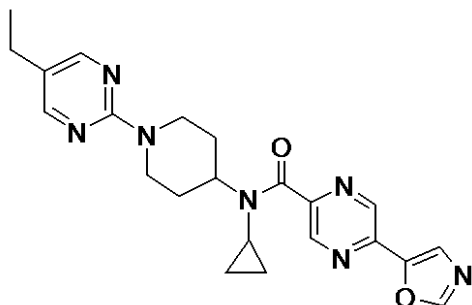
標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [ 1 - ( 5 - エチル - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC ( 方法 7 ) :  $t_R = 1.05$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 419 [M+H]^+$ 。

## 【 0 3 0 1】

( 例 3 8 )

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 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

## 【化 1 8 2】



20

塩化オキサリルの代わりに塩化チオニルを使用して、例 1 8 において記載した手順に類似の手順に従って、標題化合物を、シクロプロピル - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸から調製する。LC ( 方法 7 ) :  $t_R = 1.03$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 420 [M+H]^+$ 。

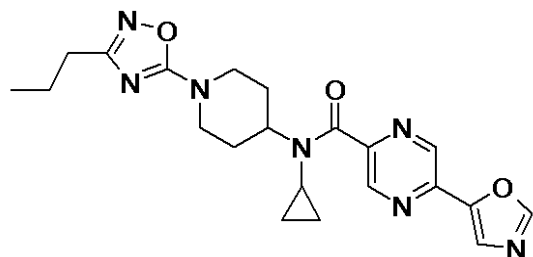
30

## 【 0 3 0 2】

( 例 3 9 )

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 - [ 1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド

## 【化 1 8 3】



40

標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸から調製する。LC ( 方法 8 ) :  $t_R = 1.48$  分 ; 質量スペクトル (  $ESI^+$  ) :  $m/z = 424$

50

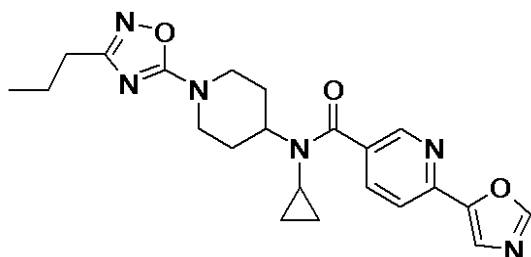
[ M + H ] <sup>+</sup>.

【 0 3 0 3 】

( 例 4 0 )

N - シクロプロピル - 6 - オキサゾール - 5 - イル - N - [ 1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - ニコチンアミド

【 化 1 8 4 】



10

標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [ 1 - ( 3 - プロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC ( 方法 7 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 0 9 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 4 2 3 [ M + H ] <sup>+</sup>.

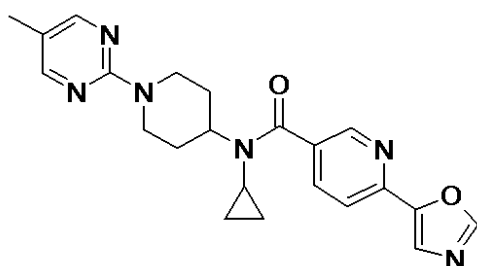
【 0 3 0 4 】

( 例 4 1 )

N - シクロプロピル - N - [ 1 - ( 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

20

【 化 1 8 5 】



30

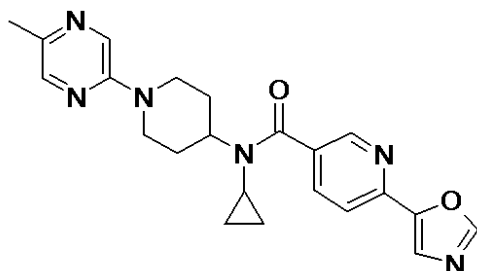
標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [ 1 - ( 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC ( 方法 7 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 9 3 分 ; 質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 4 0 5 [ M + H ] <sup>+</sup>.

【 0 3 0 5 】

( 例 4 2 )

N - シクロプロピル - N - [ 1 - ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

【 化 1 8 6 】



40

標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [ 1 - ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC ( 方法 7 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 9 6 分

50



; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 405 [M+H]^+$ 。

【0306】

表1のアミドの、これらのそれぞれのアミンおよびカルボン酸からの合成に対する一般的手順

アミン (約5 mg) および酸 (約6 mg) を、N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 中、Et<sub>3</sub>N (0.015 mL) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 mg) と組み合わせ、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (12 mg) を、N, N - ジメチルホルムアミド (0.1 mL) に添加し、混合物を室温で18時間攪拌する。生成物アミドを分取HPLCによって精製する。

【0307】

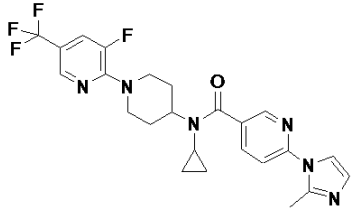
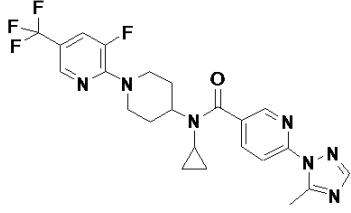
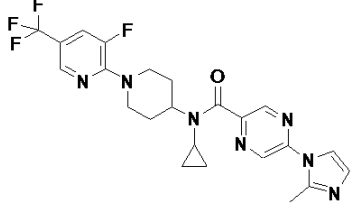
10

表1に集められた例69 ~ 75は、中間体83から導出され、中間体83に対して選ばれたものと同じ、任意に割り当てられる構成が割り当てられる。

表1に集められた例76 ~ 103および107 ~ 112は、中間体84から導出され、中間体84に対して選ばれたものと同じ、任意に割り当てられる構成が割り当てられる。

【0308】

表1

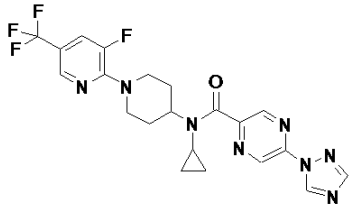
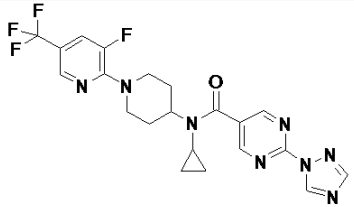
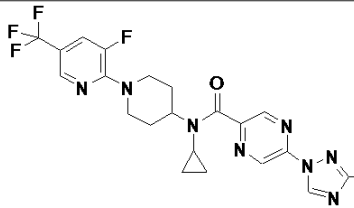
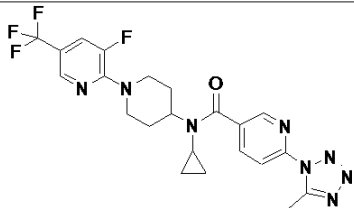
例	構造/名称	質量スペクトル (APCI): m/z	LC
43	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	489.2	方法23: $t_R =$ 4.18分
44	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R =$ 4.35分
45	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R =$ 4.36分

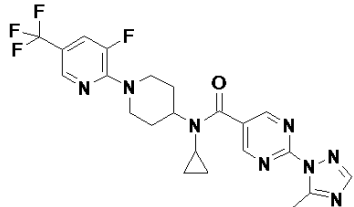
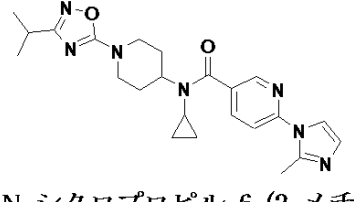
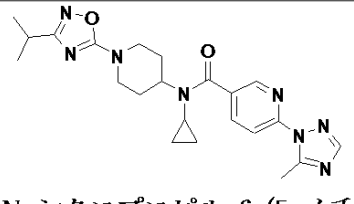
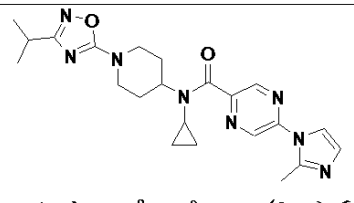
【 0 3 0 9 】

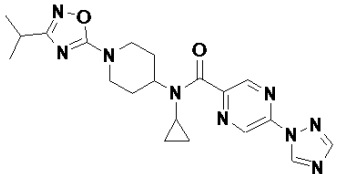
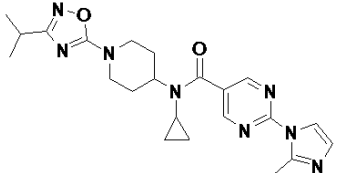
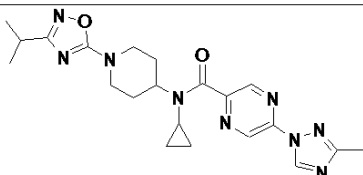
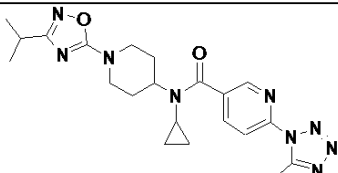
10

20

30

46	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	477.2	方法23: $t_R =$ 4.76分	10
47	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	477.2	方法23: $t_R =$ 4.09分	20
48	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R =$ 4.63分	30
49	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R =$ 4.51分	40

50	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	491.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 4.20分</p>
51	 <p>N-シクロプロピル-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-カルボキサミド</p>	436.3	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.24分</p>
52	 <p>N-シクロプロピル-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-[1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-カルボキサミド</p>	437.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 2.91分</p>
53	 <p>N-シクロプロピル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル]ピラジン-2-カルボキサミド</p>	437.3	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.23分</p>

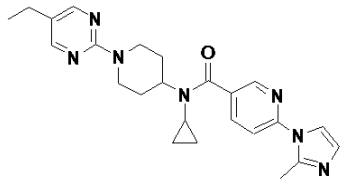
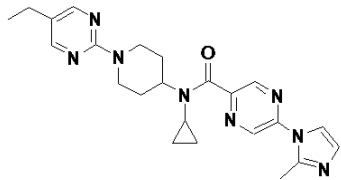
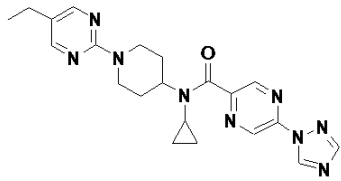
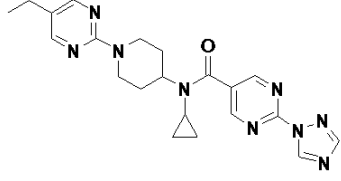
54	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル}-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	424.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.49分</p>
55	 <p>N-シクロプロピル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-{1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル}ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	437.3	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.41分</p>
56	 <p>N-シクロプロピル-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-{1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル}ピラジン-2-カルボキサミド</p>	438.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.55分</p>
57	 <p>N-シクロプロピル-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)-N-{1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル}ピリジン-3-カルボキサミド</p>	438.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.10分</p>

10

20

30

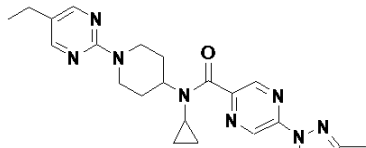
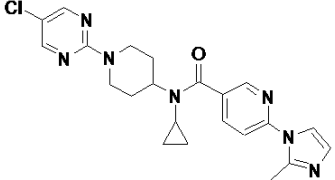
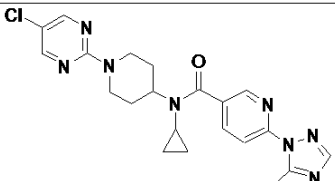
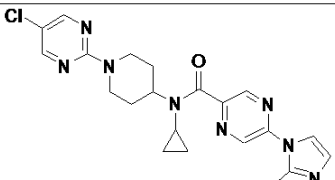
40

58	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	432.3	方法23: $t_R =$ 4.20分
59	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	433.3	方法23: $t_R =$ 3.76分
60	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	420.2	方法23: $t_R =$ 3.81分
61	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	420.2	方法23: $t_R =$ 3.41分

10

20

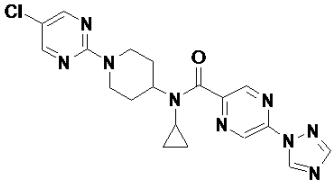
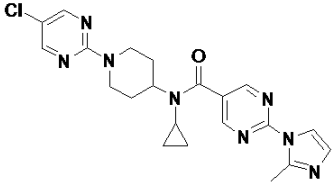
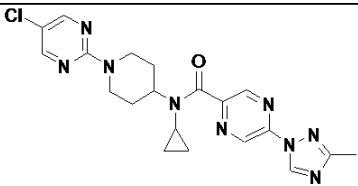
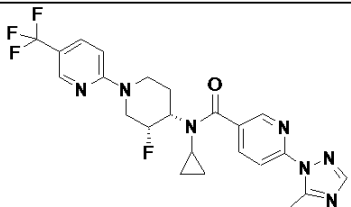
30

62	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	434.3	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 5.21分</p>
63	 <p>N-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-3-カルボキサミド</p>	438.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.83分</p>
64	 <p>N-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-3-カルボキサミド</p>	439.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.97分</p>
65	 <p>N-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	439.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 4.00分</p>

10

20

30

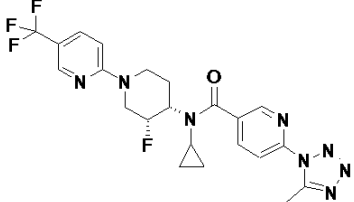
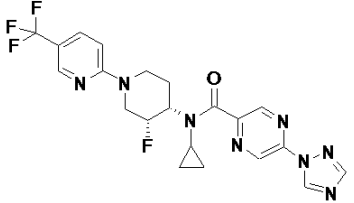
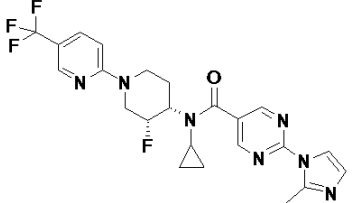
66	 <p>N-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	426.2	方法23: $t_R =$ 4.07分
67	 <p>N-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	439.2	方法23: $t_R =$ 4.09分
68	 <p>N-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	440.2	方法23: $t_R =$ 4.07分
69	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R =$ 4.20分

10

20

30

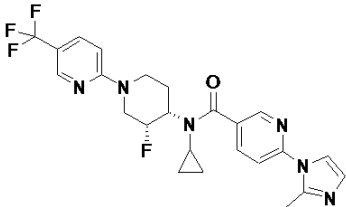
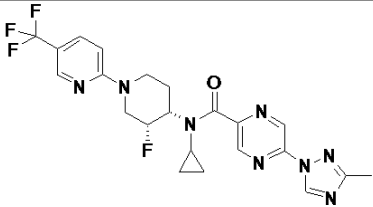
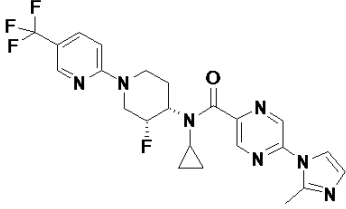
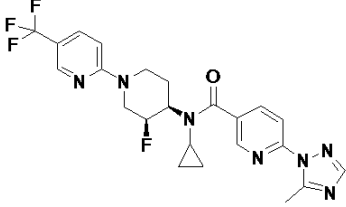


70	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	491.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 4.34分</p>
71	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	477.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 4.18分</p>
72	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	490.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 4.30分</p>

10

20

30

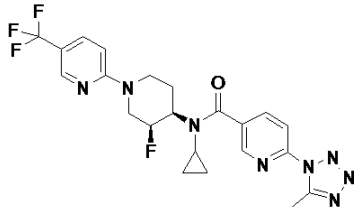
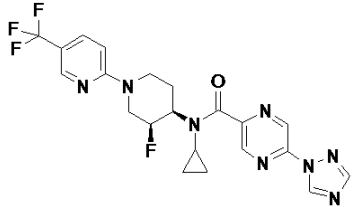
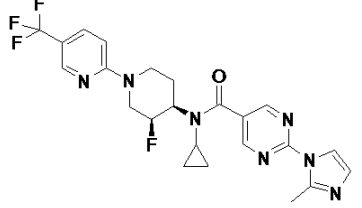
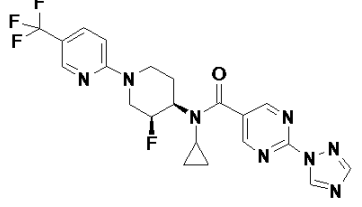
73	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	489.2	方法23: $t_R = 4.04$ 分
74	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R = 4.25$ 分
75	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R = 4.12$ 分
76	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R = 4.11$ 分

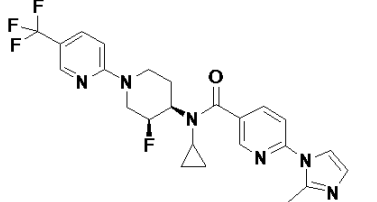
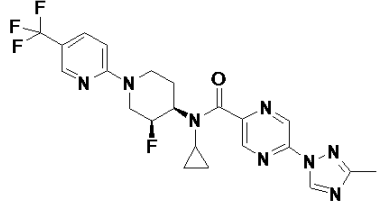
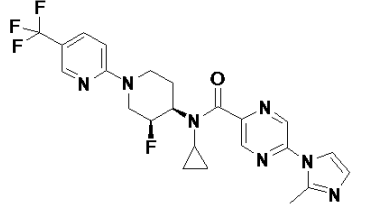
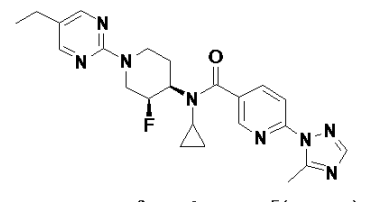
10

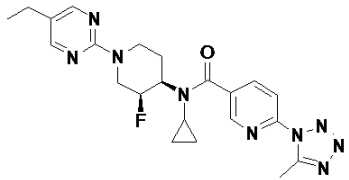
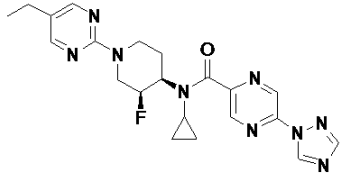
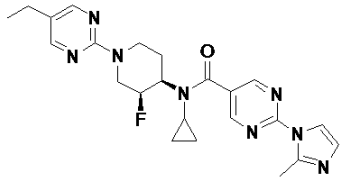
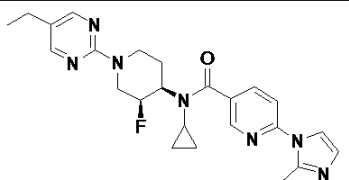
20

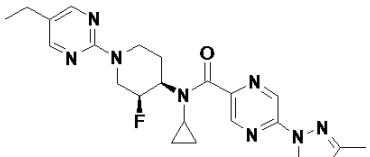
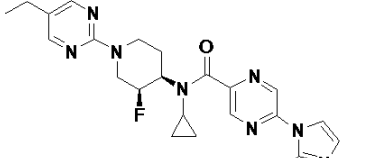
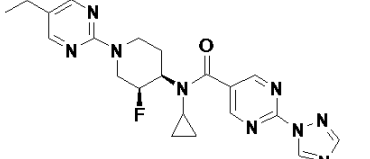
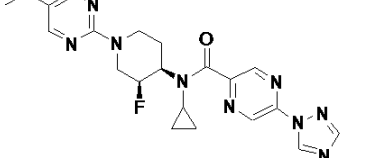
30

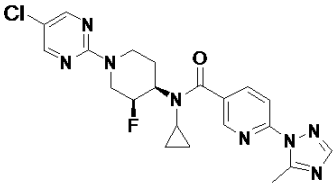
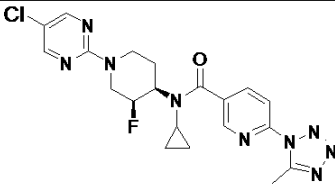
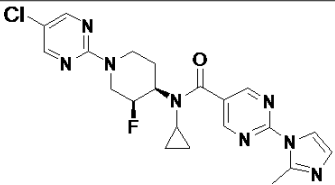
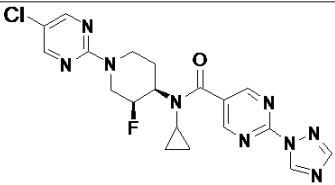
40

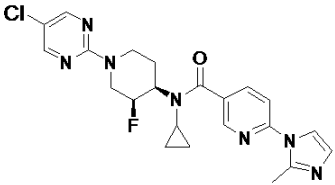
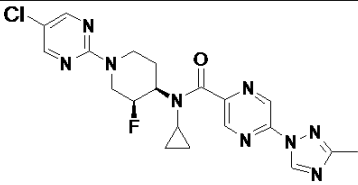
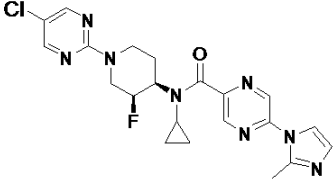
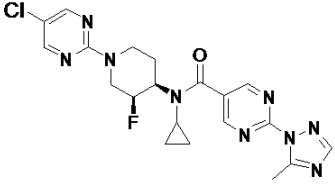
77	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R =$ 4.27分	10
78	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	477.2	方法23: $t_R =$ 3.34分	20
79	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R =$ 4.13分	30
80	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	477.2	方法23: $t_R =$ 4.69分	40

81	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド</p>	489.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.90分</p>
82	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	491.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 4.12分</p>
83	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	490.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.97分</p>
84	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	451.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.81分</p>

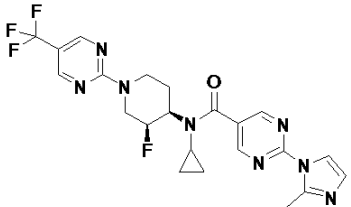
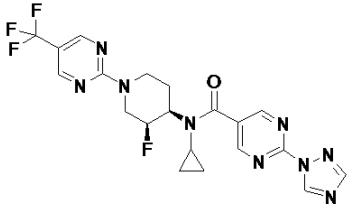
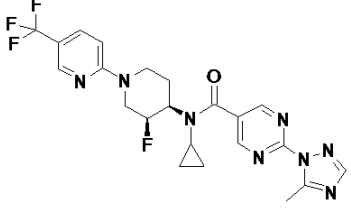
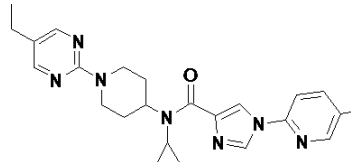
85	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	452.3	方法23: $t_R =$ 3.99分
86	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	438.2	方法23: $t_R =$ 3.86分
87	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	451.3	方法23: $t_R =$ 4.02分
88	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	450.3	方法23: $t_R =$ 3.53分

89	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	452.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.88分</p>
90	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	451.3	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.77分</p>
91	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	438.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 2.86分</p>
92	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3R,4S)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	438.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.02分</p>

93	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	457.2	方法23: $t_R =$ 3.90分
94	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	458.2	方法23: $t_R =$ 4.05分
95	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	457.2	方法23: $t_R =$ 3.93分
96	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	444.2	方法23: $t_R =$ 3.46分

97	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	456.2	方法23: $t_R =$ 3.72分
98	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	458.2	方法23: $t_R =$ 3.93分
99	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	457.2	方法23: $t_R =$ 3.74分
100	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	458.2	方法23: $t_R =$ 3.53分



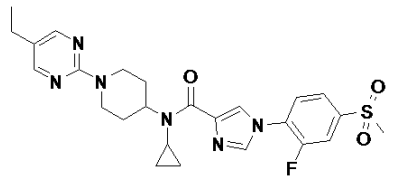
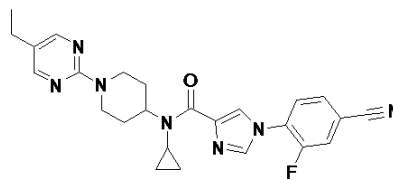
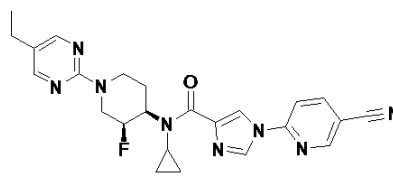
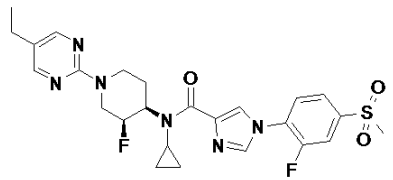
101	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	491.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 4.13分</p>
102	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	478.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.70分</p>
103	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	491.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.79分</p>
104	 <p>1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	443.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 2.60分</p>

10

20

30

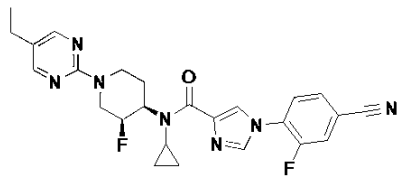
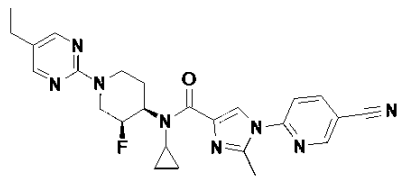
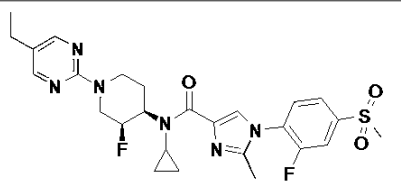
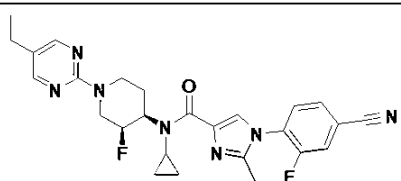
40

105	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	513.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 2.53分</p>
106	 <p>1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	460.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 2.72分</p>
107	 <p>1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	461.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 3.00分</p>
108	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	531.2	<p>方法23: t<sub>R</sub> = 2.87分</p>

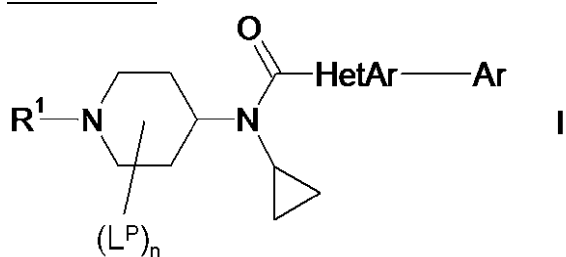
10

20

30

109	 <p>1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	478.2	方法23: $t_R =$ 3.12分
110	 <p>1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	475.2	方法23: $t_R =$ 2.58分
111	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	545.2	方法23: $t_R =$ 2.53分
112	 <p>1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	492.2	方法23: $t_R =$ 2.65分

## 〔 1 〕 式 I



〔 式中、

$R^1$  は、N、N R<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

10

20

30

40

50

原子を含有する 5 員または 6 員の芳香族複素環からなる基  $R^1 - G1$  から選択され、前記芳香族複素環に第 2 の炭素環が縮合していてもよく、前記第 2 の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5 員または 6 員であり、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していてもよく、前記第 2 の炭素環において、1 個または 2 個の  $-CH_2-$  基は、 $-N(R^N)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$  または  $-S(=O)_2-$  によって置き換えられていてもよく、

前記芳香族複素環および / または第 2 の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、 $L^{Ar}$  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、

前記芳香族複素環または前記第 2 の炭素環は、基  $R^2$  で置換されていてもよく、

各  $R^N$  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- $S(=O)_2-$  からなる基  $R^N - G1$  から選択され、

HetAr 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 または 6 員の芳香族複素環からなる基 HetAr - G1 から選択され、

各芳香族複素環は、 $L^Q$  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、

Ar は、フェニル環、テトラゾリル環ならびに 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 員の芳香族複素環からなる基 Ar - G1 から選択され、前記フェニル環または芳香族複素環に第 2 の炭素環が縮合していてもよく、前記第 2 の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5 員または 6 員であり、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していてもよく、前記第 2 の炭素環において、1 個または 2 個の  $-CH_2-$  基は、 $-N(R^N)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$  または  $-S(=O)_2-$  によって置き換えられていてもよく、

前記フェニル環、芳香族複素環および / または第 2 の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、 $L^{Ar}$  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、

前記フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環または第 2 の炭素環は、基 T で置換されていてもよく、

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 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、 $C_{1-3}$ -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 員の芳香族炭素環であり、

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  $-CH_2-$  基は、互いに独立に、 $NR^N$ 、O、 $-C(=O)-$ 、S、 $-S(=O)-$  もしくは  $-S(=O)_2-$  によって置き換えられており、かつ / または  $-CH-$  基は、N によって置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールまたは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、

10

20

30

40

50

$R^{NT1}$ 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 $R^{NT1}$ -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、OH、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $(R^N)_2N$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>、 $C_{3-6}$ -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、 $NR^N$ 、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、 $(R^N)_2N$ 、OH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、 $NR^N$ 、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員の芳香族炭素環であり、

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および $C_{1-6}$ -アルキルからなる基 $R^{NT2}$ -G1から選択され、あるいは $R^{NT1}$ および $R^{NT2}$ は、連結して、 $C_{3-5}$ -アルキレン基からなる基 $R^{NT1}R^{NT2}$ -G1から選択される1個の基(1個または2個の-CH<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、 $NR^N$ 、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いる)(F、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $(R^N)_2N$ 、OH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い)を形成し、

$L^{Ar}$ は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $(R^N)_2N$ -C(=O)、 $(R^N)_2N$ -および $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基 $L^{Ar}$ -G1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および $C_{1-3}$ -アルキルからなる基 $L^P$ -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、

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

$R^2$ は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ -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)<sub>2</sub>-、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ -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 $R^2$ -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、 $C_{1-3}$ -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)<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、

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員の芳香族炭素環であり、

10

20

30

40

50

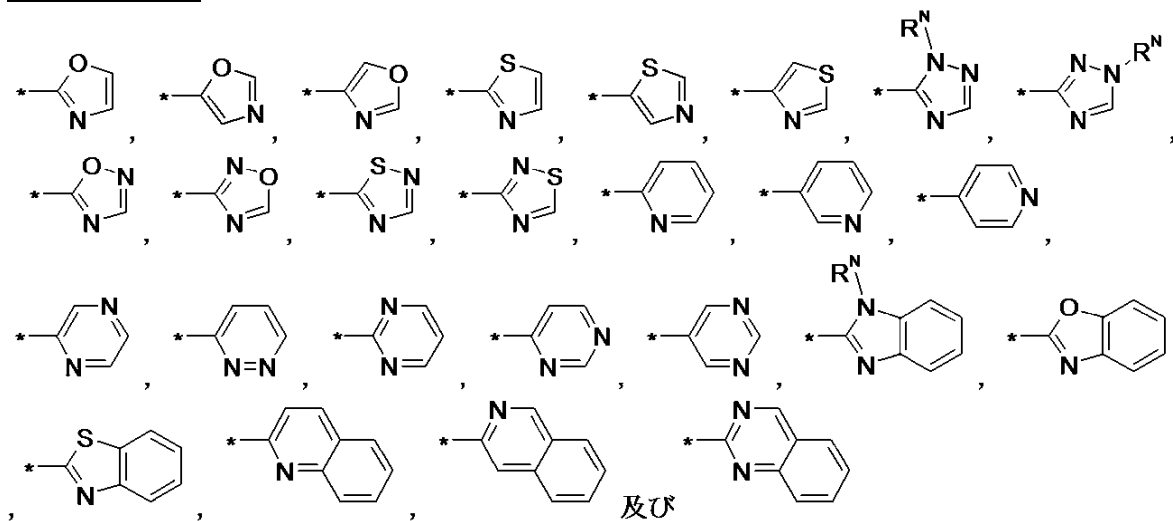
ヘテロシクリルは、4～7員の不飽和または飽和炭素環であり、1個、2個もしくは3個の  $-CH_2-$  基は、互いに独立に、 $NR^N$ 、O、 $-C(=O)-$ 、S、 $-S(=O)-$  もしくは  $-S(=O)_2-$  によって置き換えられており、かつ/または  $-CH-$  基は、Nによって置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールまたは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、

$n$  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。

[2]  $R^1$  が、



10

20

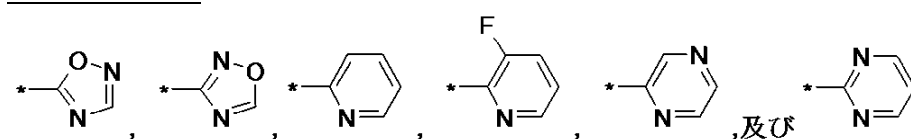
からなる群から選択され、

各環が1個の置換基  $L^{Ar}$  で置換されていてもよく、各基が、1個の置換基  $R^2$  で置換されていてもよく、

$R^2$ 、 $R^N$  および  $L^{Ar}$  が、前記 [1] に記載の通りである、

前記 [1] に記載の化合物。

[3]  $R^1$  が、



30

からなる群から選択され、

各環が1個の  $R^2$  で追加的に置換されていてもよく、

$R^2$  が、F、 $NC-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $F_3C-$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル-O- およびフェニルからなる群から選択され、

前記フェニル環が、F、Cl、 $CH_3$ 、または  $-OCH_3$  で置換されていてもよい、

前記 [1] に記載の化合物。

[4]  $n$  が0または1であり、 $L^P$  がFである、前記 [1] から [3] のいずれか1項に記載の化合物。

[5]  $Ar$  が、フェニル、テトラゾリル、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芳香族複素環からなる群から選択され、

前記フェニルおよび芳香族複素環が、 $L^{Ar}$  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芳香族複素環が、基Tで置換されていてもよく、芳香

40

50

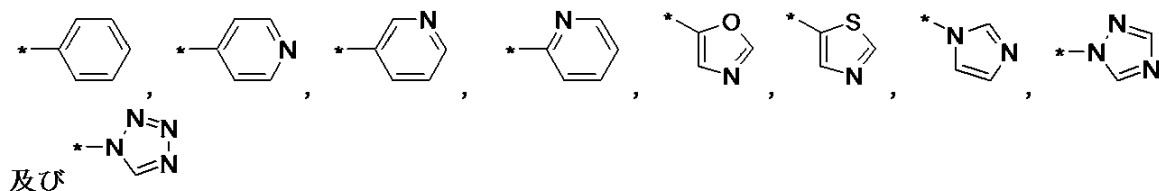
族複素環において、1個のNH基のH-原子が、 $R^N$ によって置き換えられていてもよく、

$T$ 、 $R^N$ および $L^{Ar}$ が前記〔1〕に記載の通りである、

前記〔1〕、2、3または4のいずれか1項に記載の化合物。

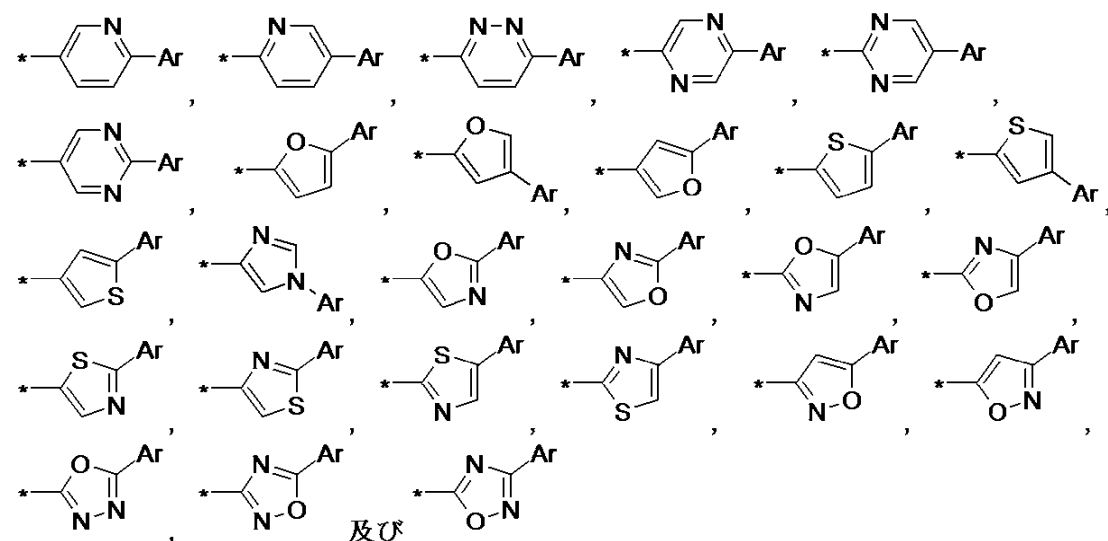
〔6〕 $T$ が、 $CN$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル-、 $NC-C_{1-3}$ -アルキル-、 $C_{1-3}$ -アルキル- $O$ -、 $C_{1-3}$ -アルキル- $S(=O)$ 、 $C_{1-3}$ -アルキル- $S(=O)_2$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2$ -、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)$ -、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ -、 $C_{1-3}$ -アルキル- $S(=O)_2-CH_2$ -、および $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-CH_2$ -からなる群から選択され、 $R^{NT1}$ および $R^{NT2}$ が前記〔1〕に記載の通りである、前記〔5〕に記載の化合物。

〔7〕 $Ar$ が、



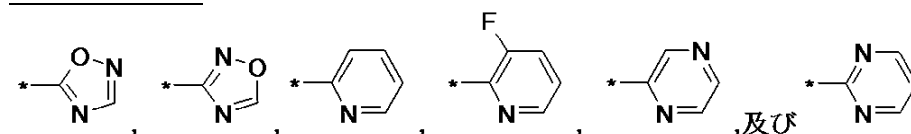
からなる群から選択され、前述の基のそれぞれが、 $CN$ 、 $CH_2CN$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、および $SO_2CH_3$ からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、1個のF原子で追加的に置換されていてもよい、前記〔1〕、2、3、または4のいずれか1項に記載の化合物。

〔8〕 $HetAr-Ar$ が、

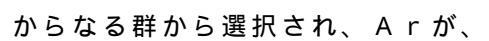


からなる群から選択され、各環が、 $L^Q$ から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、 $Ar$ が前記〔1〕、5または6に記載の通りであり、 $L^Q$ が前記〔1〕に記載の通りである、前記〔1〕から〔7〕のいずれかに記載の化合物。

〔9〕 $R^1$ が、



からなる群から選択され、 $R^1$ が、 $C1$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、シクロプロピル、 $F_3C$ -、またはフェニルで置換されていてもよく、 $HetAr-Ar$ が、



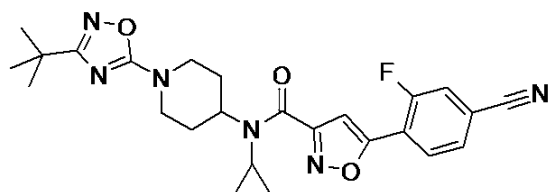
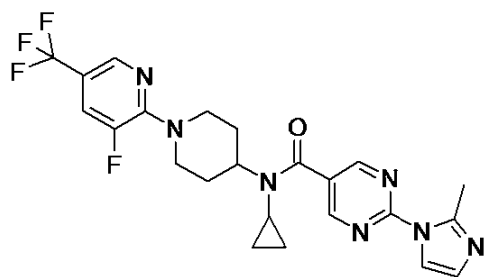
10



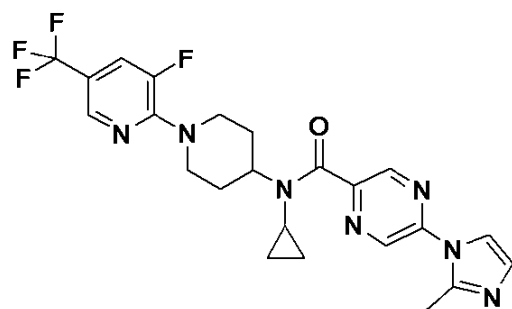
からなる群から選択され、 $L^P$ がFであり、 $n$ が0または1である、  
前記〔1〕に記載の式Iの化合物。

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix}$$

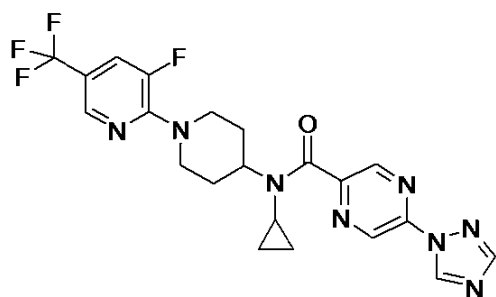




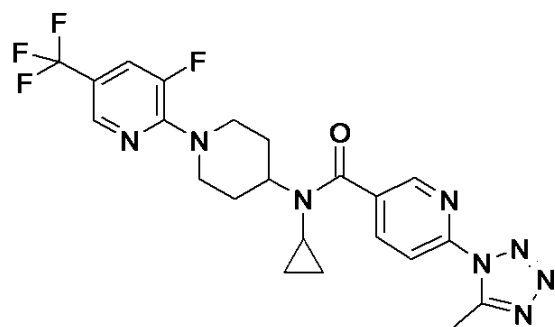
10



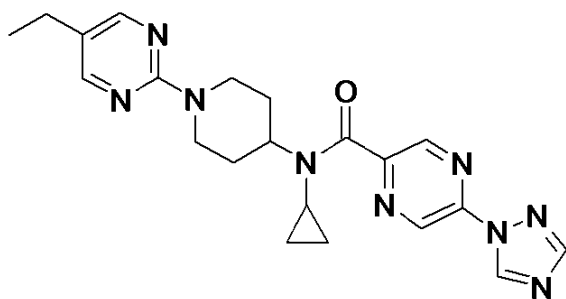
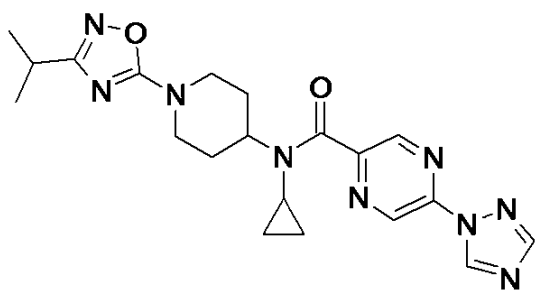
20



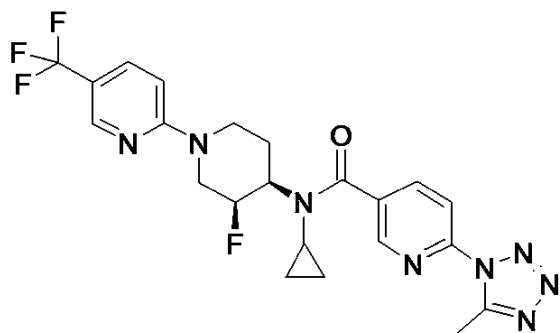
30



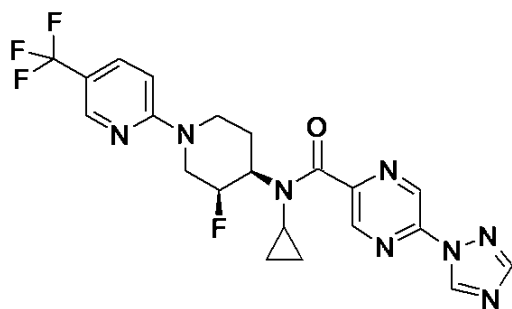
40



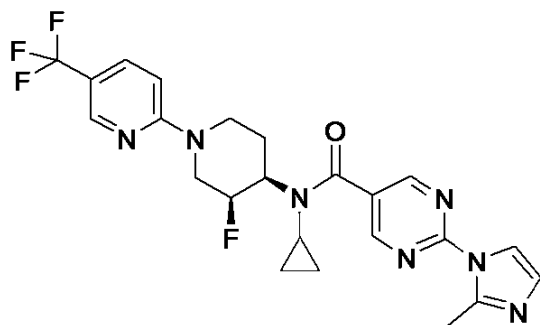
10



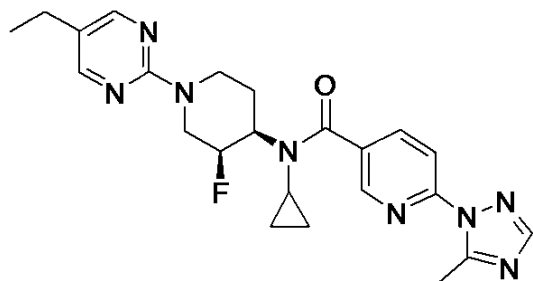
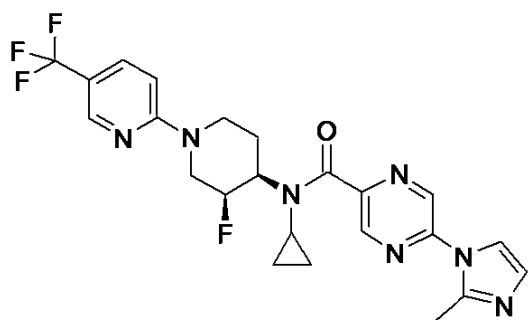
20



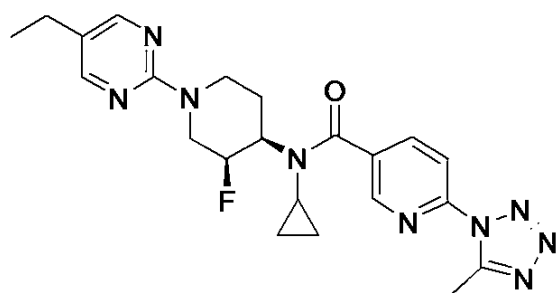
30



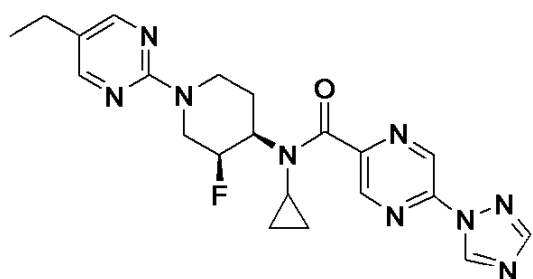
40



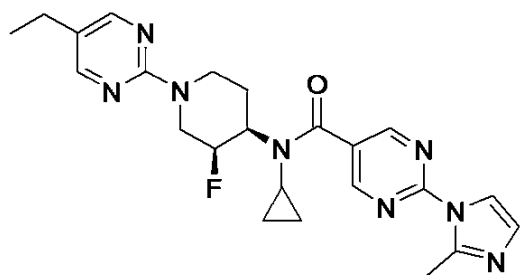
10



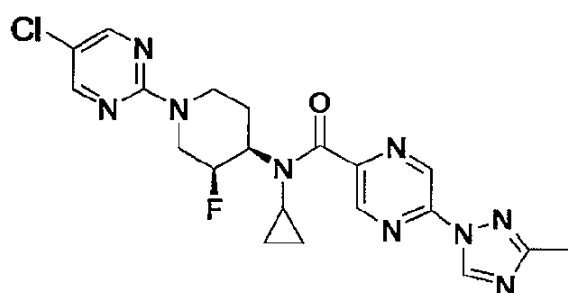
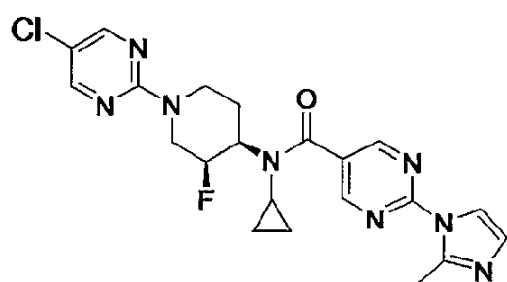
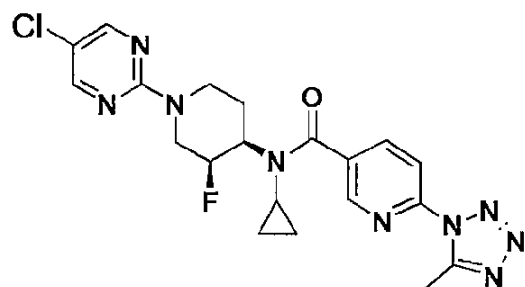
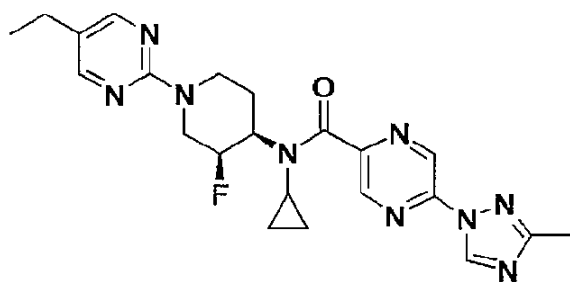
20



30



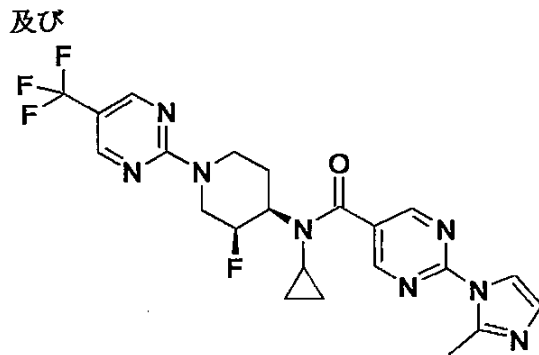
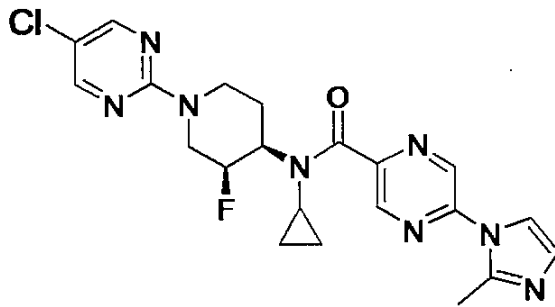
40



10

20

30



10

20

からなる群から選択される、前記〔１〕に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔１１〕前記〔１〕から〔１０〕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。

〔１２〕前記〔１〕から〔１０〕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もよい、医薬組成物。

30

〔１３〕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、前記〔１〕から〔１０〕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。

〔１４〕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が、糖尿病、脂質異常症または肥満である、前記〔１３〕に記載の方法。

〔１５〕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において使用するための、前記〔１〕から〔１０〕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。

〔１６〕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が、糖尿病、脂質異常症または肥満である、前記〔１５〕に記載の使用のための化合物

40

。〔１７〕前記〔１〕から〔１０〕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もよい、医薬組成物。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/497

(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 ヘケル アルミン

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 ピンガー 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 ピンガー 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 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー 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 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 ピンガー 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 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 9 2 1 3 0 サン ディエゴ エル カミノ リアル 1 2  
7 8 0 ニューロクライン バイオサイエンス 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 9 2 1 3 0 サン ディエゴ エル カミノ リアル 1 2  
7 8 0 ニューロクライン バイオサイエンス インコーポレイテッド内

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2010/074588(WO, A1)

特表2009-510086(JP, A)

国際公開第2007/145834(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 4 1 3 / 0 0

CAplus/REGISTRY(STN)